

**UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU**

**POZITIVNI IN NEGATIVNI UČINKI UPORABE
NEOPIOIDNIH ANALGETIKOV V ŠPORTU**

DIPLOMSKA NALOGA

Študentka: URŠA ŽOHAR

Mentorica: doc. dr. SAŠA KENIG, univ. dipl. biokem.

Somentorica: KATJA KRAMBERGER, mag. farm.

Študijski program: Študijski program 1. stopnje Aplikativna kineziologija

Izola, 2019

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. Saši Kenig in somentorici Katji Kramberger za strokovno pomoč in vodenje pri izdelavi diplomske naloge.

Posebna zahvala velja staršem, ki so mi omogočili študij in me podpirali, ter vsem ostalim, ki so mi pomagali pri nastanku diplomske naloge.

IZJAVA O AVTORSTVU

Spodaj podpisana Urša Žohar izjavljam, da:

- je predložena diplomska naloga izključno rezultat mojega dela;
- sem poskrbela, da so dela in mnenja drugih avtorjev, ki jih uporabljam v predloženi nalogi, navedena oziroma citirana v skladu s pravili UP Fakultete za vede o zdravju;
- se zavedam, da je plagiatorstvo po Zakonu o avtorskih in sorodnih pravicah, Uradni list RS št. 16/2007 (v nadaljevanju ZASP) kaznivo.

Soglašam z objavo diplomske naloge v Repozitoriju UP.

V Izoli, dne 26.9.2019

Podpis študentke:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Urša', written over a horizontal line.

KLJUČNE INFORMACIJE O DELU

Naslov	Pozitivni in negativni učinki uporabe neopioidnih analgetikov v športu
Tip dela	Diplomska naloga
Avtorica	ŽOHAR, Urša
Sekundarni avtorji	KENIG, Saša (mentorica), KRAMBERGER, Katja (somentorica), JENKO PRAŽNIKAR, Zala (recenzentka)
Institucija	Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju
Naslov institucije	Polje 42, 6310 Izola
Leto	2019
Strani	V, 32 str., 4 pregl., 0 sl., 0 pril., 88 vir.
Ključne besede	neopioidni analgetiki, bolečina, zmogljivost
UDK	615.212:796/799
Jezik besedila	Slv
Jezik povzetkov	slv/eng
Izvleček	Neopioidni analgetiki so najpogostejše uporabljena zdravila na svetu, tako med splošno populacijo kot športniki. Namen naloge je bila podrobna analiza uporabe neopioidnih analgetikov med športniki ter njihovih pozitivnih in negativnih učinkov. V nalogi smo opredelili bolečino in analgetike ter vzroke za uživanje le-teh. Zanimali so nas predvsem akutni in dolgoročni vplivi uživanja na zmogljivost športnika. Ugotovili smo, da uživanje neopioidnih analgetikov, predvsem paracetamola, pred ali med naporom, povečuje zmogljivost športnika. Po drugi strani pa imajo analgetiki pogoste neželene učinke, ki lahko dolgoročno vplivajo na uspeh. Raziskave so pokazale, da neopioidni analgetiki negativno vplivajo na želene rezultate vadbe, kot je npr. sinteza mišičnih beljakovin in s tem hipertrofija mišice. Med akutnimi neželenimi učinki so pogoste predvsem prebavne težave, ki lahko bistveno vplivajo na športni rezultat.

KEY WORDS DOCUMENTATION

Title	Positive and negative effects of the usage of non-opioid analgesics in sport
Type	Diploma work
Author	ŽOHAR, Urša
Secondary authors	KENIG, Saša (supervisor), KRAMBERGER, Katja (coadvisor), JENKO PRAŽNIKAR, Zala (reviewer)
Institution	University of Primorska, Faculty of Health Sciences
Address	Polje 42, 6310 Izola
Year	2019
Pages	V, 32 p., 4 tab., 0 fig., 0 ann., 88 ref.
Keywords	nonopioid analgesics, pain, performance
UDC	615.212:796/799
Language	Slv
Abstract language	slv/eng
Abstract	<p>Non-opioid painkillers are the most commonly used drugs worldwide, both within the general population and the athletes. The aim of this paper was a thorough analysis of the non-opioid painkillers among athletes and their positive and negative effects. The paper defines pain, painkillers and the reasons to use the latter. We were mostly interested in acute and chronic effects on athlete's performance. It was established that the use of non-opioid painkillers, particularly paracetamol, before or during training increases athlete's performance. On the other hand, painkillers frequently cause adverse side effects that can influence the long-term success. Research has shown that the non-opioid painkillers negatively affect the desired training results, e.g. muscle protein synthesis and, as a consequence, muscle hypertrophy. The most frequent among the acute adverse side effects are gastrointestinal issues, which can influence sport results significantly.</p>

KAZALO VSEBINE

KLJUČNE INFORMACIJE O DELU	I
KEY WORDS DOCUMENTATION	II
KAZALO VSEBINE.....	III
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
SEZNAM KRATIC.....	V
1 UVOD	1
1.1 Bolečina.....	1
1.1.1 Bolečina v športu.....	2
1.2 Analgetiki	2
1.2.1 Opioidni analgetiki.....	2
1.2.2 Neopiodni analgetiki	3
1.2.2.1 Ibuprofen.....	3
1.2.2.2 Naproksen	4
1.2.2.3 Paracetamol.....	4
1.2.2.4 Acetilsalicilna kislina.....	4
1.2.3 Lastnosti in delovanje neopiodnih analgetikov	5
1.2.4 Neželeni učinki neopiodnih analgetikov	5
1.3 Uporaba analgetikov v športu.....	6
2 NAMEN, HIPOTEZE IN RAZISKOVALNA VPRAŠANJA	8
3 METODE DELA.....	9
4 REZULTATI.....	10
4.1 Uživanje neopiodnih analgetikov med športniki.....	10
4.2 Vpliv uživanja neopiodnih analgetikov na zmogljivost.....	12
4.3 Gastrointestinalne, ledvične, srčne in krvožilne težave.....	16
5 RAZPRAVA	19
5.1 Uporaba neopiodnih analgetikov med športniki	19
5.2 Vplivi na zmogljivost	20
5.3 Stranski učinki.....	22
6 ZAKLJUČEK.....	25
7 VIRI	26

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1: Najvišji priporočeni in dovoljeni dnevni odmerki protibolečinskih učinkovin. 3	
Preglednica 2: Pogostost uživanja neopioidnih analgetikov med športniki.	10
Preglednica 3: Vpliv neopioidnih analgetikov na zmogljivost.	12
Preglednica 4: Gastrointestinalne, ledvične, srčne ali krvožilne težave med vadbo in kot posledica uživanja neopioidnih analgetikov.	16

SEZNAM KRATIC

ASA	Acetysalicylic acid, acetilsalicilna kislina
COX	Cyclooxygenase, ciklooksigenaza
GIT	Gastrointestinalni trakt
H	Ura
IDR.	In drugi
KM	Kilometer
MG	Miligram
MIN	Minuta
mTOR	Mammalian target of rapamycin, tarča rapamicina pri sesalcih
NOA	Neopioidni analgetiki
NSAR	Nesteroidni antirevmatiki
RM	Repetition maximum, maksimalno število ponovitev
VO ₂ MAX	Maximal oxygen uptake, maksimalna poraba kisika

1 UVOD

1.1 Bolečina

Na mednarodnem združenju za proučevanje bolečine (International Association for the Study of Pain, b.d.) definirajo bolečino kot neprijetno čutno in čustveno zaznavo, ki je koherentna z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva. Bolečina je neprijeten občutek, katerega stopnje ne moremo nikoli natančno določiti, saj posamezniki različno dojemajo le-to in imajo zanjo različno visok prag.

Bolečino lahko opredelimo glede na različne dejavnike oziroma vidike. S časovnega vidika jo delimo na akutno in kronično, kjer akutna traja do treh mesecev, o kronični pa govorimo, ko simptomi akutne trajajo dlje kot tri mesece. Akutna bolečina je pokazatelj sprememb v telesu, možnosti poškodbe oziroma dejanske že obstoječe poškodbe ali bolezenskega stanja. Glede na mehanizem nastanka ločimo nociceptivno, nevropatsko in psihogeno bolečino. Nociceptivna je posledica draženja nociceptorjev (periferni receptorji za bolečino) kot posledica udarca, opekline, operacije, ali drugih dejavnikov, nevropatska se pojavi zaradi motnje ali okvare centralnega živčnega sistema, psihogena pa se pojavi brez točno določenega vzroka ali pa je premočna glede na resnost bolezni oziroma obseg poškodbe. Nociceptivno bolečino lahko delimo še na somatsko in visceralno (Pavšar, Pustoslemšek in Hohler, 2016).

Boleč občutek nastane zaradi kompleksnih interakcij med perifernim in centralnim živčnim sistemom. Fizični ali psihološki bolečinski dražljaj povzroči sproščanje ekscitatornih in inhibitornih živčnih dražljajev v živčevju. Na mestu morebitne ali dejanske poškodbe tkiva pride do sproščanja vnetja in bolečinskih prenašalcev, čemur sledi aktivacija živčnih končičev, ki informacijo prenesejo v centralni živčni sistem. Zaznavanje bolečine je sestavljeno iz transdukcije, transmisije, modulacije, percepcije in senzitivacije. Transdukcija je začetni proces zaznavanja bolečine, in sicer prevajanje bolečinskih dražljajev v električne na nociceptorjih, ki se nahajajo v koži, mišicah in visceri. Ob dražljaju, ki je lahko mehanski, termični ali kemični, se hkrati iz poškodovanega tkiva začnejo sproščati snovi, kot so prostaglandini, histamin, serotonin, bradikinin in drugi, ki nociceptorje aktivirajo ali povečajo njihovo senzitivacijo. Transdukciji sledi transmisija, kar pomeni prenašanje električnih signalov po nevronskih membranah. Zaradi dražljaja pride do spremembe prepustnosti membran in depolarizacije nevronov. Sproščeni električni impulzi se prenašajo po mieliniziranih in nemieliniziranih vlaknih. Prevajanje po mieliniziranih vlaknih je hitrejše in sproži termični ali mehanski dražljaj, medtem ko je prevajanje po nemieliniziranih vlaknih počasno in povzroča topo, pekočo bolečino, ki jo težko točno lokaliziramo. V zadajšnjem rogu hrbtenjače impulzi, ki potujejo po mieliniziranih vlaknih, povzročijo sproščanje ekscitatornih aminokislin. Tu nastopi modulacija prevajanja bolečinskih dražljajev, in sicer med descendntnimi inhibitornimi kanali in internevroni. Zaradi sproščanja inhibitornih živčnih prenašalcev iz nevronov, ki izhajajo iz talamusa in možganskega debla, pride do zaviranja ekscitatornih živčnih prenašalcev iz primarnih aferentnih vlaken. Rezultat teh procesov je percepcija bolečine, ki pa je odvisna tudi od drugih dejavnikov, kot so čustva in psihološki odzivi. Percepcija bolečine pa je prav tako

odvisna od senzibilizacije, ki je včasih lahko prekomerna, včasih pa nezadostna. Nekateri nociceptorji se namreč odzovejo samo na mehanske dražljaje, medtem ko se drugi visoko odzovejo na minimalen dražljaj, kar se po navadi dogaja pri kronični bolečini (Toni, 2012).

Sredstva za merjenje bolečine so bolečinske lestvice, ki jih delimo na enodimenzionalne in večdimenzionalne. Enodimenzionalne so preproste in hitre za uporabo, zato je tudi njihova raba najpogostejša. Uporabimo jih lahko tudi več hkrati. Med njih spadajo vizualna analogna lestvica (najpogostejše uporabljena), numerična analogna lestvica, kategorična besedna lestvica in Wong-Bakerjeva lestvica obrazov. Med večdimenzionalne lestvice spadajo različni vprašalniki, s pomočjo katerih dobimo informacije o jakosti in lastnostih bolečine, vplivih bolečine na bolnika in učinku analgetika na bolečino. Primera vprašalnikov sta McGillov bolečinski vprašalnik in kratek vprašalnik o bolečini, vendar pa se zaradi kompleksnosti takšni vprašalniki ne uporabljajo vsakodnevno (Obran, 2000).

1.1.1 Bolečina v športu

Bolečina pri športnikih se po navadi pojavi zaradi prisotnih poškodb mišično-skeletnega sistema. Do teh pride zaradi slabo načrtovane vadbe, preobremenitve, pretreniranosti ali nepripravljenosti organizma za napor. Ob poškodbi pride do pojava bolečine, ki lahko ovira ali celo onemogoči nadaljnjo aktivnost. Posebna vrsta bolečine, ki je med športniki najpogostejša, je zakasnjena mišična bolečina. Ta je posledica mikropoškodb in vnetja v mišicah zaradi vadbe in se razvije do 24 ur po vadbi. Bement in Sluka (2016) navajata, da je telesna aktivnost učinkovita pri kliničnem zdravljenju bolečine, prav tako pa visoko intenzivna vadba v primerjavi z zmerno intenzivno povzroči dvig bolečinskega praga (Andrzejewski, Kassolik, Brzozowski in Cymer, 2010).

1.2 Analgetiki

Zdravila so kemijske substance, ki v interakciji z biološkimi tarčami lahko spremenijo biokemični sistem organizma (Mottram in Chester, 2018). Jošt (2012) navaja, da za zdravljenje bolečine uporabljamo paracetamol, nesteroidne antirevmatike (NSAR) in acetilsalicilno kislino, v kolikor je bolečina blaga, ob hudi bolečini pa opioidne analgetike in kombinacije z neopiodnimi analgetiki.

1.2.1 Opioidni analgetiki

Analgetike delimo na opioidne in neopiodne. Opioidni analgetiki delujejo na posebne receptorje v centralnem živčnem in perifernem živčnem sistemu. Opioidi so vse snovi, ki se vežejo na opioidne receptorje. Poznamo 5 različnih družin opioidnih receptorjev, in sicer μ (μ), κ (κ), δ (δ), ϵ (ϵ) in nociceptinski receptor. Protibolečinski učinek imajo zaradi agonističnega delovanja na μ -opioidne receptorje. Spadajo med najučinkovitejša zdravila za lajšanje bolečine, njihova glavna prednost pa je možnost višanja odmerka, dokler bolečina ne popusti, ker nimajo učinka zgornje meje (Rang, Dale, Ritter in Moore, 2007).

Po vezavi opioidov na opioidne receptorje pride do inhibicije encima adenilat-ciklaza in s tem do predsinalptičnega zaviranja sproščanja živčnih prenašalcev. Hkrati inhibirajo tudi odpiranje napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov, kar vodi do istega odziva. Poleg tega odprejo kalijeve kanalčke, kar zmanjša živčno vzdraženost presinaptične in postsinaptične membrane živčnih celic (Guyton in Hall, 2006).

Neželeni učinki uživanja opioidov se lahko pojavijo na gastrointestinalnem traktu (GIT), avtonomnem in centralnem živčnem sistemu ter na koži (Guyton in Hall, 2006). Odvisni so od odmerka in terapevtske uporabe, pogostost pa se med posameznimi opiodi razlikuje (Walker in Edwards, 2003). Med najpogostejše neželene učinke prištevamo slabost, bruhanje, zaprtje, vrtoglavico, srbenje in potenje, prav tako pa njihova uporaba povzroča odvisnost (Kerec Kos, 2012).

1.2.2 Neopiodni analgetiki

Neopiodni analgetiki (NOA) sodijo med najpogostejše uporabljena zdravila na svetu. Uporabljamo jih za zdravljenje bolečine in bolečine povezane z vnetjem. V skupino neopiodnih analgetikov spadajo nesteroidna protivnetna oziroma protirevmatska zdravila (NSAR) ter drugi analgetiki in antipiretiki. Uživanje neopiodnih učinkovin ne povzroča odvisnosti in tolerance. Večanje odmerka neopiodnih analgetikov ne povečuje protibolečinskega učinka, medtem ko se z večanjem odmerka stopnjujejo neželeni učinki (Kerec Kos, 2012).

V diplomski nalogi se bomo osredotočili na neopiodne analgetike, ki so na voljo brez recepta. Kot navajajo Banović, Pisk, Rijavec in Gjerek (2016), se lahko brez recepta izdajajo le nekatere učinkovine in njihove kombinacije, in sicer iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil ibuprofen in naproksen, iz skupine drugih analgetikov in antipiretikov pa paracetamol ter acetilsalicilna kislina. Med učinkovine, ki imajo dovoljenje za prosto prodajo v Sloveniji spadajo ibuprofen 200 mg in 400 mg, natrijev naproksenat 220 mg in 275 mg, acetilsalicilna kislina 500 mg in paracetamol 500 mg (Pisk, 2011).

Preglednica 1: Najvišji priporočeni in dovoljeni dnevni odmerki protibolečinskih učinkovin (prirejeno po Centralna baza zdravil, 2019)

Učinkovina	Najvišji priporočeni odmerek	Najvišji dovoljeni odmerek
Ibuprofen	1200 mg	2400 mg
Naproksen	825 mg	1650 mg
Acetilsalicilna kislina	1000 mg vsake 4 ure	4000 mg
Paracetamol	1000 mg vsake 4 ure	4000 mg

1.2.2.1 Ibuprofen

Ibuprofen vsebuje derivat propionske kisline in spada med NSAR. Deluje protivnetno, analgetično in antipiretično. Značilna je hitra absorpcija iz prebavil in visoka biološka uporabnost (80–90 %). Delno se absorbira v želodcu, glavni del absorpcije pa poteka v tankem

črevesju. Največja koncentracija nastopi eno do dve uri po zaužitju. Izloča se predvsem skozi ledvice. Izločanje je hitro in popolno že skoraj v 24 urah po zadnjem odmerku (Centralna baza zdravil, 2019).

1.2.2.2 Naproksen

Naproksen spada med NSAR in ima protivnetno, protibolečinsko in antipiretično (protivročinsko) delovanje. Vsebuje derivat propionske kisline in je neselektivni zaviralec encima ciklooksigenaza (COX). Je zelo slabo vodotopen in se po absorpciji skoraj v celoti veže na plazemske beljakovine. Presnavlja se v jetrih, izloča pa skozi ledvice in v manjši meri z blatom. Maksimalna koncentracija naproksena v plazmi je ob terapevtskem odmerku dosežena med eno in dvema urama po zaužitju (Centralna baza zdravil, 2019).

Kot navajata Farkouh in Greenberg (2009), je naproksen edini NSAR, ki ne povečuje tveganja za nastanek kardiovaskularnih težav.

1.2.2.3 Paracetamol

Najpogostejše uporabljena neopioidna analgetika sta paracetamol in acetilsalicilna kislina. Paracetamol (ali acetaminofen) je dostopen v samostojni obliki, prav tako pa ga najdemo v obliki kombiniranih analgetičnih pripravkih. Dobra lastnost paracetamola je njegova hitra in popolna absorpcija. Večina se ga namreč absorbira že v dveh urah, najvišjo koncentracijo pa doseže v štirih urah po zaužitju. Težava nastane pri zaužitju večjih količin, ko absorpcija ni zmanjšana, kar lahko vodi do zastrupitve organizma (Šarc in Jamšek, 2009). Kot navajata Dolinar in Mrhar (2005), je paracetamol analgetik in antipiretik, ne deluje pa protivnetno. Zaradi nizke afinitete do COX-1 in COX-2 namreč ne zavira sinteze prostaglandinov na periferiji in posledično nima protivnetne učinkovitosti. Paracetamol je znan kot eden najvarnejših neopioidnih analgetikov, ki so prosto dostopni v terapevtskih odmerkih (Foster, Taylor, Christmas, Watkins, in Mauger, 2014).

Paracetamol deluje centralno in je derivat para-aminofenola. Čeprav natančno mesto in mehanizem protibolečinskega delovanja nista točno definirana, paracetamol očitno povzroči analgetičen učinek z dvigom praga bolečine. Če ga uporabljamo skladno z navodili za zdravila v prosti prodaji (brez recepta), je učinkovit analgetik, ki ga telo običajno dobro prenese. Toda v primeru previsokega odmerka (predoziranja), se lahko pojavijo poškodbe jeter. Paracetamol je odobren za uporabo pri začasnem lajšanju blažjih bolečin, kot so npr. bolečine v mišicah, glavobol, bolečine v hrbtu, zobobol, bolečine pri običajnem prehladu, menstrualni krči, blage artritčne bolečine in pri znižanju vročine (Prior, Lavins, in Cooper, 2012).

1.2.2.4 Acetilsalicilna kislina

Najbolj dostopna učinkovina iz skupine salicilatov je acetilsalicilna kislina, poznana pod lastniškim imenom Aspirin®. Uporablja se kot analgetik, antipiretik in antiflogistik (blaži vnetje). Ob normalnem odmerku absorpcija poteka naglo, in sicer v želodcu in tankem črevesju, medtem ko je pri večjem odmerku ali uživanju gastrozistentnih oblik tablet absorpcija podaljšana in lahko traja tudi do več dni (Šarc in Jamšek, 2009).

Acetilsalicilna kislina (ASA) je oralni inhibitor kratkega delovanja za encim COX. Zaužitje ASA je povezano z zmanjšanjem v nivoju prostaglandinov, vključno s tistimi iz serije E2, prav tako tudi v nivoju prostaciklina in tromboksana. Uživanje terapevtskega odmerka je povezano z zmanjšanjem bolečine in vnetja, zato ga uporabljamo pri številnih vnetnih stanjih. Zavrta je tudi agregacija trombocitov (Lisse, MacDonald, Thurmond-Anderle in Fuchs, 1991).

1.2.3 Lastnosti in delovanje neopioidnih analgetikov

NSAR (npr. ibuprofen, naproksen) so večinoma molekule z lastnostmi šibkih kislin. Posamezne nesteroidne protivnetne učinkovine se razlikujejo po moči delovanja, toksičnosti, bolečinski toleranci in relativni selektivnosti za encima COX-1 oziroma COX-2 (Gladson, 2006).

Ciklooksigenazam pripisujemo vodilno vlogo protibolečinskega in protivnetnega delovanja. Poznamo tri oblike, in sicer COX-1, COX-2 in COX-3. COX-1 in COX-2 sta izoencima, katerih glavna vloga je kataliza sinteze prostaglandinov, medtem ko je COX-3 prisoten v možganih in sodeluje pri posredovanju bolečine in vročine. COX-1 je encim, ki je odgovoren za sintezo homeostatskih prostaglandinov, ki ohranjajo elektrolitsko ravnovesje in vzdržujejo želodčno sluznico. Najdemo ga v prebavilih, ledvicah in trombocitih. COX-2 nastaja predvsem ob vnetju v celicah in tkivih, kar pomeni, da je inducibilen encim. Nastanek vzpodbudijo poškodbe, vnetje, rastni faktorji ali oksidativni stres. Odgovoren je za nastanek prostaglandina PGE₂, ki je glavni posrednik vnetja, saj zmanjšuje prag za bolečino, senzibilizira nociceptorje živčnih končičev za mediatorje vnetja in zvišuje telesno temperaturo. COX-2 je v centralnem živčnem sistemu in ledvicah izražen tudi konstitutivno. COX-3 je konstitutiven encim in izhaja iz gena za COX-1. Nosil pomembne strukturne lastnosti encimov COX-1 in COX-2 in je v največji meri prisoten v možganski skorji in srcu (Dolinar in Mrhar, 2005).

Prostaglandini so nenasičene maščobne kisline in v telesu izhajajo iz arahidonske kisline. Ta je substrat za COX, ki sintetizirajo prostaglandin H₂ (PGH₂), ki predstavlja izhodišče za ostale prostaglandine, ki imajo ob enaki osnovni kemijski zgradbi različne učinke. Najpomembnejši prostaglandin, ki vodi do glavnih pokazateljev vnetja, kot so bolečina, vročina, rdečica in oteklina, je PGE₂ (Dolinar in Mrhar, 2005).

1.2.4 Neželeni učinki neopioidnih analgetikov

Vsa zdravila povzročajo stranske učinke, ki so lahko želeni ali neželeni. V Zakonu o zdravilih (2014) neželene učinke definirajo kot škodljivo in nenamerno reakcijo pacienta na zdravilo. Nekateri neželeni učinki se pojavijo že pri akutnem zaužitju terapevtskega odmerka, drugi pa se pojavijo le pri visokih in prekoračenih odmerkih zdravila ali pri dolgotrajni uporabi zdravila. Ob zaužitju več zdravil hkrati se pojavi možnost za interakcijo med zdravili. To lahko poveča obseg neželenih učinkov in njihovo intenziteto (Mottram in Chester, 2018).

Čeprav NSAR in paracetamol sodijo med najpogostejše uporabljena zdravila na svetu, hkrati povzročajo največ neželenih učinkov, ki se pojavljajo na GIT, kardiovaskularnem sistemu, ledvicah in jetrih (Banović idr., 2016). Nekontrolirana in nepravilna uporaba pa lahko vodi tudi

do odpovedi srca (Skok, 2003). Neželeni učinki se ob jemanju neopioidnih analgetikov pojavijo zaradi inhibicije konstitutivnih encimov COX (Dolinar in Mrhar 2005).

Ob uživanju NSAR so najpogostejši neželeni učinki gastrointestinalne krvavitve, razjede in perforacije. Blažje oblike se kažejo kot driska, nelagodje in slabost. Vsi NSAR lahko povzročijo poškodbe GIT, ki nastanejo zaradi lokalnega in sistemskega učinka na sintezo prostaglandinov. Zaradi tveganja za krvavitve zato ni priporočljivo uživati več tovrstnih substanc naenkrat (Jošt, 2012). Neželeni učinki na GIT so po navadi posledica inhibicije encima COX-1, selektivni inhibitorji COX-2 pa predstavljajo s tega vidika manjše tveganje (Jošt, 2012).

Pri škodljivem delovanju NSAR na GIT govorimo o različnih okvarah sluznice želodca, črevesja in jeter. Zaradi toksičnega učinka na enterocite lahko povzročijo razjede, slabokrvnost in krvavitve, s svojim delovanjem pa prav tako zavirajo sintezo prostaglandinov, ki so ključnega pomena za regeneracijo enterocitov. V želodcu zavirajo nastanek prostaglandina E, kar povzroči oslABLJENO nastajanje mukusa in bikarbonatov, ki so pomembni za zaščito želodčne sluznice. Ta tako postane izpostavljena škodljivim vplivom pepsina in želodčne kisline (Štabuc in Žnidaršič, 2011).

Med neopioidnimi analgetiki paracetamol povzroča največ težav z jetri. Povzroči lahko hepatocelularno nekrozo in poškodbe, ki lahko vodijo v encefalopatijo, krvavitve, hipoglikemijo, možganske edeme ali celo smrt. Poškodbe so najizrazitejše 3–4 dni po zaužitju (Jošt, 2012). Že pri enkratnem prevelikem odmerjanju paracetamola lahko pride do nekroze jetrnih celic. Ker se klinično poškodba jeter pokaže šele čez 2–4 dni, so previsoki odmerki paracetamola zelo nevarni in lahko povzročijo jetrno okvaro s smrtnim izidom (Banovič idr., 2016).

Neželeni učinki na ledvice so redki, saj je pri zdravem človeku nastajanje prostaglandinov v ledvicah zanemarljivo. Kljub temu neželeni učinki zajemajo nastajanje edemov in elektrolitskih motenj, poslabšanje ledvične funkcije in papilarne nekroze. K neželenim učinkom so bolj nagnjene dehidrirane in hipovolemične osebe ter osebe, ki so srčni, jetrni ali ledvični bolniki (Ravnikar in Lindič, 2012). Poškodbe na ledvicah nastanejo zaradi inhibicije encimov COX-1 in COX-2. Zaradi inhibicije sinteze prostaglandinov, ki vzdržujejo dinamiko pretoka skozi ledvice, lahko pride do akutne ledvične insuficience, ki pa je ob prenehanju jemanja zdravila reverzibilna (Banovič idr., 2016).

1.3 Uporaba analgetikov v športu

Nevromuskulatorna utrujenost je definirana kot padec sposobnosti za razvoj največje moči oziroma kapacitete. Ta utrujenost se lahko razvije iz fizioloških motenj znotraj centralnega živčnega sistema. Utrujenost, povzročena z vadbo, je kompleksen, multifaktorski proces, katerega fiziološka podlaga še vedno ni povsem jasna (Morgan, Bowtell, Vanhatalo, Jones in Bailey, 2018).

Mottram in Chester (2018) navajata štiri glavne vzroke za jemanje zdravil v športu:

- legitimna terapevtska raba na recept ali kot oblika samozdravljenja,
- nadaljevanje z vadbo ob poškodbah,
- rekreativna-socialna raba in
- izboljšanje rezultatov.

NSAR so pogosto koriščena zdravila v športni medicini, zaradi njihovih analgetičnih, protivnetnih, antipiretičnih in antitrombotičnih učinkov. Pogosto se uporabljajo v vseh športnih panogah in so najpogostejše rabljena zdravila za zdravljenje mišično-skeletne bolečine in vnetja. Poleg zdravljenja dejanskih poškodb, jih športniki uporabljajo kot preventivo pred bolečino in poškodbami ter za pospešitev regeneracije po naporu (Martínez, Aguiló, Moreno, Lozano, in Tauler, 2017).

Analgetiki se v športu pogosto uporabljajo za zdravljenje bolečine in vnetja povezanega s poškodbo. Kot navajajo Holgado, Hopker, Sanabria in Zabala (2018), je vedno več športnikov, ki se poslužujejo teh substanc, ne le za zdravljenje bolečine in vnetja, temveč za izboljšanje rezultata, čeprav je pozitiven vpliv uživanja analgetikov na športni rezultat še vedno predmet debate mnogih znanstvenikov. Harle idr. (2018) so ugotovili, da so neopiodni analgetiki pri več kot 50 % športnikov na tekmovanjih mednarodnega tipa najpogostejše uporabljeno zdravilo.

Lundberg in Howartson (2018) navajata, da se pojavlja vedno več dokazov, ki utemeljujejo, da paracetamol in drugi neopiodni analgetiki akutno izboljšajo pomembne parametre vzdržljivosti, kot tudi živčno-mišične učinkovitosti. Do tega pojava naj bi vodila večja toleranca na bolečino. Po drugi strani naj bi jemanje analgetikov povzročalo negativne akutne učinke, kot sta zmanjšana sinteza beljakovin in zmanjšana aktivacija satelitskih celic in negativne kronične učinke, med katerimi sta najpomembnejša zmanjšana hipertrofija in mišična moč.

Maratonci pogosto trpijo za zdravstvenimi problemi (večinoma nizke intenzivnosti) med tekmo in v dneh neposredno po tekmi. Omenjajo se mišično-skeletne težave, žulji in ostale kožne poškodbe, gastrointestinalne motnje, omotica, mrazenje, glavobol in ekstremna žeja. Med najpogostejšimi mišično-skeletnimi simptomi so mišični krči, bolečine v hrbtu ali v sklepih, okorelost, nategi in zvini. Za omilitev mišično-skeletnih bolečin veliko tekačev uporablja analgetike, ki so v prosti prodaji (zdravila brez recepta) (Prior, Lavins in Cooper, 2012).

Veliko športnikov, predvsem v vzdržljivostnih športih, se poslužuje prosto dostopnih neopiodnih analgetikov, da bi preprečili slab rezultat, ki bi lahko bil posledica morebitne bolečine med tekmo. Raziskave pa ne kažejo, da bi jemanje omenjenih učinkovin izboljšalo športnikov rezultat, vendar pa so se pri športnikih, ki so jih redno jemali, pojavili neželeni učinki (Küster, Renner, Oppel, Niederweis in Brune, 2013).

2 NAMEN, HIPOTEZE IN RAZISKOVALNA VPRAŠANJA

Namen naloge je bil opredeliti neopioide analgetike, ki so na voljo brez recepta, jih identificirati glede na učinkovitost pri zmanjševanju bolečine ter vnetja in na neželene učinke. Osrednja problematika so vplivi posameznih neopioidnih analgetikov na uspešnost športnika in njihovi neželeni učinki.

Cilj naloge je bil ugotoviti, ali so neopioidni analgetiki primerna sredstva za izboljšanje rezultata v vzdržljivostnih športih.

V diplomski nalogi smo poskusili odgovoriti na naslednja raziskovalna vprašanja:

- Kaj so neopioidni analgetiki in kakšni so njihovi neželeni učinki?
- Kateri neopioidni analgetik ima najmanj neželenih učinkov?
- Kateri neopioidni analgetiki najbolj izboljšujejo parametre vzdržljivosti?
- Zakaj se vzdržljivostni športniki poslužujejo neopioidnih analgetikov?
- Katerih neopioidnih analgetikov se športniki poslužujejo največkrat?
- Ali je mogoče uživati neopioide analgetike v količinah, ki izboljšajo športni rezultat, ne da bi izzvali neželene učinke na organizem?

Zastavili smo si naslednje hipoteze:

Hipoteza 1: Neopioidni analgetiki pozitivno vplivajo na rezultate v vzdržljivostnih športih.

Hipoteza 2: Športni rezultat se izboljša zaradi zmanjšanja bolečine ob naporu.

Hipoteza 3: Neželeni učinki, ki jih povzročijo neopioidni analgetiki, dolgoročno vplivajo na športnikovo uspešnost.

3 METODE DELA

Metodologija zbiranja podatkov za diplomsko nalogo je bila kvalitativna. Potrebovani podatki so bili pridobljeni s preučevanjem strokovne literature iz področja farmakologije in vzdržljivostnega športa. Za iskanje podatkov smo uporabili brskalnike PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, ScienceDaily, BMJ Journals, dLib in naslednje ključne besede: non-narcotic analgesics, non-opioid analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, aspirin, endurance athletes, resistance training, prostaglandins, cyclooxygenase, analgesics in sports.

Na začetku smo izbrali pregledne članke in literaturo, ki je bila najbolj primerna za teoretično podlago naloge in razumevanje teme. Pri izbiranju literature smo bili pozorni na leto izdaje in vsebinsko relevantnost s temo naloge. Ker se znanje na področju tako farmakologije kot športa razvija zelo hitro, smo uporabili sodobno literaturo in članke. Osrednja naloga je bila zbrati izvirne znanstvene članke, z rezultati katerih smo lahko odgovorili na zastavljena raziskovalna vprašanja. Pri izbiranju člankov smo ovrgli tiste, katerih osrednja tema niso neželeni učinki neopioidnih analgetikov ali pozitivni učinki na športni rezultat ob uživanju le-teh.

4 REZULTATI

V rezultatih bomo predstavili pregled kliničnih študij. Zanimalo nas je, kakšen odstotek športnikov se poslužuje neopioidnih analgetikov in kakšni so njihovi vplivi na uspešnost ter neželeni učinki. Z v metodah navedenim iskalnim nizom smo našli 77 člankov, od katerih smo jih uporabili 40.

4.1 Uživanje neopioidnih analgetikov med športniki

Na temo pogostosti uživanja neopioidnih analgetikov v športu smo izbrali 8 člankov.

Preglednica 2: Pogostost uživanja neopioidnih analgetikov med športniki.

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Martínez idr. (2017)	Skupaj: 211 moških, 27 žensk; 112 km: 57 moških, 1 ženska; 67 km: 106 moških, 12 žensk; 44 km: 48 moških, 14 žensk. Starost je bila $35,7 \pm 7,9$ let.	Izpolnjevanje vprašalnika tako po zaključenem teku.	Jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil pred, med ali takoj po tekmi.	48 % preiskovancev je vzelo nesteroidna protivnetna zdravila vsaj enkrat na dan tekme.
Garcin, Mille-Hamard, Billat, Humbert in Lhermitte (2005)	98 mladih atletov, 63 moških in 35 žensk, ki so 3– 5x tedensko trenirali vzdržljivostne panoge.	Določanje različnih substanc v urinu med vadbo do izčrpanosti.	Ugotoviti vpliv različnih substanc na zaznavanje napora in nivo laktata v krvi.	9 jih je uživalo paracetamol (5 moških, 4 ženske).

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Gorski idr. (2011)	327 tekmovalcev na 2008 Brazil Ironman triatlon, od tega 300 moških in 27 žensk, starih povprečno 36,9 let.	Odgovarjanje na vprašalnik na temo zavedanja in uživanja nesteroidnih protivnetnih zdravil, sestavljen na podlagi preteklih študij.	Ugotoviti, kakšna je raven ozaveščenosti o nesteroidnih protivnetnih zdravilih, razširjenosti in kateri so razlogi za uživanje med tekmovalci na triatlonu.	59,9 % od preiskovancev je nesteroidna protivnetna zdravila vzela vsaj enkrat. Med njimi jih je 48 % vzelo brez recepta. Glavni vzrok za uživanje je bilo zdravljenje poškodb, na dan tekme pa preventiva pred bolečino.
Tscholl, Alonso, Dollé, Junge in Dvorak (2010)	3887 preiskovancev, ki so izpolnili vprašalnik na doping kontroli.	Analiza doping kontrol.	Dokumentirati uporabo zdravil in prehranskih dodatkov med mladimi in odraslimi atleti, glede na njihovo disciplino.	Najpogostejša zaužita substanca so bili NSAR, in sicer malo manj kot 30 % športnikov, večina NSAR so bili inhibitorji COX-1. 13 % jih je uživalo ostale analgetike, v glavnem Aspirin. V 10 % je bilo poročano o jemanju dveh zdravil hkrati.
Hoffman in Fogard (2011)	500 udeležencev 161 km ultramaratona.	Izpolnjevanje vprašalnika.	Ugotoviti, kaj vpliva na končanje 161 km dolgega maratona.	Med preiskovanci, ki so končali tekmovanje, je bilo 60,5 % takih, ki so uživali NSAR. 46,4 % preiskovancev izmed tistih, ki preizkušnje niso končali, je uživalo NSAR.
Warner, Schnepf, Barrett, Dian in Swigonski (2002)	681 udeležencev, povprečne starosti 15,8 let, moškega spola.	Izpolnjevanje vprašalnika.	Opisati uporabo NSAR med mladimi igralci nogometa in vplive uporabe na vedenjske vzorce.	75 % jih je NSAR uživalo v preteklih treh mesecih, 15 % pa jih je NSAR uživalo na dnevni ravni.
Rudgard, Hirsch in Cox (2019)	129 udeležencev.	Izpolnjevanje vprašalnika.	Raziskati uporabo NSAR med vzdržljivostnimi športniki amaterji in njihove poglede na uporabo.	Od 129 športnikov jih je 68 % NSAR uživalo v zadnjih 12 mesecih. Pri triatloncih jih je uživalo največ, in sicer 84,4 %, sledijo tekači (70,9 %) in kolesarji (52,5 %).
Joslin, Lloyd, Kotlyar in Wojcik (2013)	27 udeležencev »Desert Race Across the Sand« in 46 udeležencev »Empire State« maratona.	Izpolnjevanje vprašalnika.	Oceniti incidenco NSAR in ostalih NOA med vzdržljivostnimi tekači, med treningom, tekmo in regeneracijo.	NSAR so bili najpogostejše uporabljena protibolečinska sredstva na obeh tekmovanjih. Tekači na Desert Race Across the Sand so v veliko večji meri (70 %) uživali NSAR med samo tekmo, kot tekači na Empire State maratonu (26 %). Razlik med uživanjem tekom treninga in regeneracije med tekači ni bilo.

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Mahn idr. (2018)	655 športnikov povprečne starosti 45 let, 525 moških in 130 žensk.	Izpolnjevanje vprašalnika.	Preučiti pogostost uživanja NOA pred maratonom in pojavnost neželenih učinkov.	17 % preiskovancev je vzelo NOA pred maratonom.
Küster idr. (2012)	3913 udeležencev.	Izpolnjevanje vprašalnika.	Ugotoviti incidenco uporabe NOA in povezavo med uporabo, med in po tekmi ter stranskimi učinki.	49 % udeležencev je poročalo o uživanju NOA pred tekmo, 51 % pa ni zaužilo nobenih analgetikov.
Wharam idr. (2006)	330 športnikov, 264 moških in 69 žensk.	Triatlon na Novi Zelandiji, 3,8 km plavanja, 180 km kolesarjenja in 42,2 km teka. Odvzet je bil vzorec krvi za meritve koncentracije natrija, kalija, kreatinina in sečnine.	Ugotoviti, ali je uporaba NSAR faktor tveganja za nastanek hiponatriemije in spremenjene ledvične funkcije med vzdržljivostno vadbo.	30 % športnikov, ki so sodelovali, je zaužilo NSAR (100 od 330).

4.2 Vpliv uživanja neopioidnih analgetikov na zmogljivost

Na temo vpliva NOA na zmogljivost smo izbrali 21 člankov.

Preglednica 3: Vpliv neopioidnih analgetikov na zmogljivost.

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Cavanagh idr. (2010)	9 moških in 6 žensk.	7 tedenska študija, izvajanje »Bruce« stopnjujočega testa v 1., 5. in 7. tednu. Merili so $\dot{V}O_2$ max, srčni utrip, zaznani napor, ventilacijski prag in razmerje izmenjave plinov. Preiskovanci so dvakrat dnevno v 3., 4. in 5. tednu zaužili 440 mg naproksena.	Ugotoviti, ali NSAR vplivajo na zmogljivost tekačev.	Naproxen ni imel bistvenega vpliva na zmogljivost pri tekačih.
Da Silva, Pinto, Cadore in Krueel (2015)	20 zdravih moških tekačev na dolge proge Starost $18,8 \pm 0,4$.	10 preiskovancev v ibuprofen skupini in 10 preiskovancev v kontrolni skupini. Časovni preizkus 48 ur pred in 48 ur po opravljeni izokinetični dinamometriji.	Ugotoviti, ali ibuprofen zmanjša bolečino, nastalo zaradi vadbe, in s tem poveča zmogljivost športnika.	Kontrolna in placebo skupina sta poročali o bolečini v mišicah. Ibuprofen nima vpliva na zmanjšanje zakasnele bolečine v mišicah in ne povečuje zmogljivosti na ta način. Preventivna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ni

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
		Dve uri pred preizkusom je ibuprofen skupina prejela 1200 mg ibuprofena, druga placebo.		imela učinka na izboljšanje fizične zmogljivosti pri teku.
Donnelly, Maughan in Whiting (1990)	32 udeležencev, starih 21 ± 1 let.	Dve skupini po 16 ljudi. Prva skupina je v prvem obdobju prejela ibuprofen in v drugem placebo, druga skupina pa obratno. Ibuprofen so prejeli 600 mg 30 min pred tekom in vsakih 6 ur po teku nadaljnje tri dni (8400 mg skupna doza).	Ugotoviti učinek pri zmanjšanju mišične togosti in poškodb po dveh tekih navzdol.	Med placebo in ibuprofen skupino ni bilo razlik v porabi kisika med tekom, niti pri mišični togosti. Ena od 20 meritev mišične togosti je pokazala večjo togost pri športniku v ibuprofen skupini pri obeh tekih. Ugotovili so, da ibuprofen pri teh koncentracijah ni učinkovit v zmanjšanju zapoznele mišične bolečine.
Foster idr. (2014)	9 moških rekreativcev, starih 21 ± 2 let.	Stopnjujoči zmogljivostni test in dva eksperimentalna intervalna testa. Dvojno slepa križna študija, pri kateri so preiskovanci zaužili 1500 mg paracetamola ali placebo.	Ugotoviti vpliv paracetamola na ponovljene kolesarske šprinte, preko zmanjšane zaznavanja bolečine.	Uživanje paracetamola omogoči vadbo bližje realnega fiziološkega praga zmogljivosti in na ta način izboljša zmogljivost. Ti rezultati kažejo, da je en izmed glavnih parametrov zmogljivosti bolečinski prag.
Garcin idr. (2005)	98 mladih atletov 63 moških in 35 žensk Trenirali vsaj tri- do petkrat tedensko vzdržljivostne panoge.	Stopnjevanje vadbe do izčrpanosti. Analiza urina zbranega med vadbo za določitev substanc, ki so jih jemali.	Ugotoviti vpliv paracetamola na zaznavanje napora in laktatni prag.	Zaznavanje napora je bilo znatno različno med placebo skupino in skupino, ki je uživala paracetamol. Razlike v maksimalni aerobni hitrosti ni bilo, prav tako ni bilo razlike pri maksimalni hitrosti na laktatnem pragu. Torej se laktatni prag ni dvignil. Glavna ugotovitev: ob isti obremenitvi so osebe, ki so jemale paracetamol, zaznavale manj napora kot osebe v kontrolni skupini.
Hudson, Green, Bishop in Richardson, (2008).	15 moških, starih $22.0 \pm 1,3$ let.	Štirje obiski laboratorija. Enkrat tedensko vsak teden na isti dan, ob isti uri. Izvajali so maksimalno število ponovitev fleksije komolca in iztegnitve kolena pri 12 RM. Eno uro pred meritvami so preiskovanci zaužili kofein, placebo ali 10–10,4 mg/kg ASA (vsako meritev druga substanca).	Vpliv kofeina in ASA na zmogljivost, zaznavanje napora in bolečino v mišicah pri iztegu kolena in upogibu komolca.	Uživanje ASA ni povečalo zmogljivosti med vzdržljivostnim treningom. Ponovitve pri placebo skupini in ASA so bile enake in znatno nižje kot pri uživanju kofeina. ASA je znatno povišala nivo zaznavanja napora in zaznavanja bolečine v primerjavi s placebo, pri iztegu kolena. Zaznavanje bolečine ob zaužitju 20 mg/kg ASA je bilo enako kot pri placebo in ni vplivalo na indeks zaznane bolečine po trikratnem enominutnem kolesarjenju. ASA ni negativno vplivala na športnike.
Lisse idr. (1991)	17 prostovoljcev, rekreativnih	Dvojno slepa križna študija. Zaužitje 650 mg ASA ali placebo 30 min pred 3,2 km dolgim tekom.	Ugotoviti vpliv uživanja ASA na zmogljivost.	Med placebo in ASA skupino ni bilo statistično značilnih razlik.

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Mauger, Jones in Williams (2009).	tekačev, moškega spola. 13 moških kolesarjev tekmovalcev, starih 26 ± 9 let.	Dva časovna preizkusa kolesarjenja, dolžine 10 milj. 45 min pred preizkusom so športniki zaužili 1500 mg paracetamola ali placeba.	Ugotoviti, ali bo zaužitje paracetamola vplivalo na čas dirke, zaznan napor in kakšni bodo fiziološki odzivi.	Preiskovanci, ki so zaužili paracetamol, so preizkus opravili v bistveno krajšem času. Ekipe s paracetamolom je imela višji izkupiček moči kot placebo skupina. V zaznavanju napora in bolečine ni bilo razlik med skupinama.
Mauger idr. (2014)	11 moških rekreativcev, starih 21 ± 1 let.	Randomizirana dvojno slepa študija, placebo in paracetamol skupina. Preiskovanci v paracetamol skupini so 45 min pred testom zaužili 20 mg/kg paracetamola. Dva eksperimenta, pri katerima so udeleženci kolesarili do izčrpanosti, po tem ko so zaužili placebo ali paracetamol.	Ugotoviti, ali lahko zaužitje paracetamola poveča čas do izčrpanosti med vadbo v vročem okolju, preko antipiretičnega učinka.	Po akutnem zaužitju paracetamola so preiskovanci kolesarili dalj časa.
Morgan idr. (2018)	13 aktivnih moških, starih 31 ± 7 let.	Izvajali so 60-krat 3-sekundne kontrakcije iztega kolena 60 min po zaužitju 1000 mg placeba ali 1000 mg paracetamola.	Ugotoviti, ali 1000 mg paracetamola zmanjša razvoj nevromišične utrujenosti, poveča kritični navor in mišično aktivacijo med 5-minutnim prekinitvenim testom maksimalne enonožne kontrakcije.	Raziskava kaže, da akutni učinki zaužitja paracetamola lahko izboljšajo fizično zmogljivost na račun povečanega kritičnega navora in ohranjanja mišične aktivacije med visoko intenzivno vadbo.
Nieman idr. (2006)	63 ultramaratoncev, od katerih jih je 54 končalo tekmo.	29 preiskovancev je bilo v ibuprofen skupini in 25 v placebo. Randomizirana s placebom kontrolirala študija. Preiskovanci v ibuprofen skupini so prejeli tri tablete po 200 mg ibuprofena v popoldnevu pred tekmo (skupaj 600 mg) in 6 tablet po 200 mg (1200 mg skupaj) na dan tekme, kjer so eno vzeli tik pred začetkom in ostale vsake 4 ure. Odvzet vzorec urina in krvi pred in po tekmi.	Meriti vpliv ibuprofena med 160 km tekaško preizkušnjo na endotoksemijo, vnetje in citokine v plazmi.	Uživanje ibuprofena ni vplivalo na spremembe v mišični togosti in poškodbah, je pa povečalo število indikatorjev za vnetje in endotoksemijo. Ni bilo pomembnih razlik v času tekmovanja med placebo in ibuprofen skupino, prav tako ni bilo razlik v zaznavanju napora.
Prior idr. (2012)	610 udeležencev, starih 18 ali več let.	Randomizirana dvojno slepa študija. Paracetamol skupina 307 maratoncev in placebo skupina 303 maratoncev. Štiridnevno zdravljenje s paracetamolom 1300 mg ali placebom trikrat na dan.	Primerjati učinkovitost paracetamola v primerjavi s placebom pri zdravljenju mišične bolečine po maratonu.	Udeleženci, zdravljeni s paracetamolom, so poročali o znatnem zmanjšanju mišične bolečine na dan maratona.

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Roi idr. (1994)	18 moških, starih med 18 in 40 let.	V treh različnih, naključnih dneh je vsak preiskovanec opravil zmogljivostni test na sobnem kolesu, 30 min po tem, ko je zaužil placebo ali navaden Aspirin (1000 mg) in 20 min po žvečljivem Aspirinu (1000 mg). Merjenje srčnega utripa z elektrokardiogramom med testom.	Ugotoviti vpliv ASA na srčno-respiratorno zmogljivost.	Med skupinami ni bilo statistično značilnih razlik v obremenitvi, srčnem utripu ali frekvenci dihanja.
Burd idr. (2009)	16 moških rekreativcev, starih 23 ± 1 let.	8 placebo skupina in 8 skupina inhibitor COX-2. Ekscentrični enonožni izteg kolena s 120 % 1RM. Vsaka noga 10 serij po 10 ponovitev s 60 s odmora med serijami. 3-kratno zaužitje placeba ali COX-2 inhibitorja po 200 mg.	Vpliv inhibitorjev COX-2 na sintezo beljakovin po vadbi.	Sinteza beljakovin po zaužitju inhibitorja COX-2 se ni spremenila.
Cardinale idr. (2017)	20 udeležencev, starih povprečno 27 let.	11 preiskovancev je trikrat dnevno uživalo 400 mg ibuprofena, 9 pa jih je enkrat dnevno uživalo 75 mg ASA, 8 tednov. V tem času so z eno nogo izvajali vaje proti upor, z drugo nogo pa vaje z utežmi. Za mitohondrijsko analizo so uporabljali respirometer.	Namen študije je bil ugotoviti učinke visokih ali nizkih dolgotrajnih odmerkov NSAR na mitohondrijsko oksidativno fosforilacijo v skeletnih mišicah.	Mitohondrijska oksidativna fosforilacija po treningu se je zmanjšala pri obeh skupinah. 8 tednov vadbe proti upor v kombinaciji z uživanjem NSAR zmanjša mitohondrijske funkcije, vendar poveča število mitohondrijev.
D'Lugos idr. (2018)	9 moških rekreativcev, starih 25 ± 1 let.	Križna študija, kjer so preiskovanci en teden jemali placebo in drugi teden paracetamol ali obratno. 12 dni pred pričetkom je bila preiskovancem na nedominantni nogi narejena biopsija. Izvajali so 8 serij po 10 ponovitev iztega kolena. Eno uro in tri ure po naporu so bile opravljene biopsije. Preiskovanci so zaužili pet odmerkov placeba ali paracetamola (1000 mg).	Ugotoviti, ali uživanje paracetamola vpliva na takojšnji adaptacijski celični odziv na vzdržljivostni trening.	V rezultatih zmogljivosti v obeh tednih ni bilo razlik. Ob zaužitju ibuprofena se je zmanjšala aktivacija mTOR, ki sicer spodbuja sintezo beljakovin.
Krentz, Quest, Farthing, Quest in Chilibeck, (2008).	18 udeležencev, 12 moških in 6 žensk, starih $24 \pm 0,6$ let.	Dvakrat 200 mg ibuprofena takoj po treningu z eno roko in placebo naslednji dan po treningu z drugo roko. Število oseb, ki je jemalo ibuprofen po treningu z dominantno roko, je enako številu oseb, ki so prejemale ibuprofen po treningu z nedominantno roko. Trenirali so 6 tednov, petkrat tedensko. Pred programom in ob koncu so določili debelino in moč.	Ugotoviti učinke dolgotrajne uporabe ibuprofena na zmogljivost in hipertrofijo povzročeno z vadbo.	Ibuprofen ni imel nobenih vplivov na hipertrofijo in moč v primerjavi s placebo skupino.
Lilja idr. (2018)	31 preiskovancev, starih od 18 do 35 let.	Prva skupina 15-ih udeležencev je dnevno jemala 1200 mg ibuprofena, druga s 16 udeleženci pa 75 mg aspirina za obdobje osmih	Namen študije je bil ugotoviti učinke dolgotrajne uporabe dnevnega odmerka ibuprofena	Povečan mišični volumen je bil znatno opaznejši pri skupini, ki je uživala aspirin v primerjavi z ibuprofen skupino. Maksimalni odmerki

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
		tednov. V tem času so z eno nogo izvajali vaje proti upor, z drugo nogo pa vaje z utežmi. Pred in po preiskavah so izvedli raziskave za mišični volumen (magnetna resonanca) in biopsijo mišice.	in aspirina na mišično moč ter razvoj hipertrofije.	ibuprofena, ki je na voljo brez recepta, oslabijo mišično hipertrofijo in moč, ki sta želeni posledici vadbe.
Markworth, Vella, Figueiredo in Cameron-Smith, (2014)	16 moških, starih $23 \pm 0,7$ let.	Preiskovanci so trikrat zaužili 400 mg ibuprofena (skupaj 1200 mg), in sicer 30 min pred ter 6 in 12 ur po vadbi. Biopsije mišice so bile odvzete takoj po vadbi, tri ure po vadbi in 24 ur po vadbi.	Vpliv inhibicije encimov COX-1 in COX-2 z ibuprofenom na mišično signalizacijo po vzdržljivostni vadbi.	Ibuprofen zavira oziroma upočasnjuje zgodnje faze sinteze beljakovin v skeletnih mišicah po vzdržljivostni vadbi.
Trappe idr. (2002)	24 moških, starih 25 ± 3 let.	Prva skupina je prejela dnevni odmerek ibuprofena 1200 mg, druga skupina je prejela dnevni odmerek paacetamola 4000 mg in tretja skupina je prejela placebo po 10–14 ponovitvah ekscentrične kontrakcije iztegovalk kolena.	Ugotoviti, kakšen je vpliv ibuprofena in paracetamola na sintezo beljakovin v skeletnih mišicah po vadbi.	Sinteza beljakovin v skeletnih mišicah po vadbi je bila povečana pri placebo skupini, medtem ko pri ibuprofen in paracetamol skupini ni bilo sprememb.
Wichardt, Mattsson, Ekblom in Henriksson-Larsén, (2011)	20 tekmovalcev 3 ženske in 17 moških iz petih različnih ekip.	Osebe, ki so vzele nesteroidna protivnetna zdravila manj kot 12 ur pred ali med dirko, so spadala v skupino NSAR, ostali pa v kontrolno skupino. Vzorec krvi 12 ur pred tekmo in do 30 min po tekmi.	Ugotoviti, ali med 48 ur trajajočo tekmo pride do rhabdmiolize z mioglobinurijo in če se pojavlja povezanost z uživanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil, trajanjem dirke in bolečinskim pragom.	Med skupinama ni bilo razlik v zaznavanju napora ali bolečine. Skupina, ki ni jemala nesteroidnih protivnetnih zdravil, je tekmo zaključila v krajšem času. Rhabdmioliza z mioglobinurijo med 48-urnim naporom nastopi, vendar je mogoče, da jo uživanje nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša.

4.3 Gastrointestinalne, ledvične, srčne in krvožilne težave

Na temo neželenih učinkov NOA smo uporabili 11 člankov.

Preglednica 4: Gastrointestinalne, ledvične, srčne ali krvožilne težave med vadbo in kot posledica uživanja neopioidnih analgetikov.

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Cryer in Feldman, (1999)	29 udeležencev, 17 moških in 12 žensk, starih med 24 in 81 let.	Udeleženci so tri mesece dnevno uživali ASA, in sicer 10 mg (8 udeležencev), 81 mg (11 udeležencev) in 325 mg (10 udeležencev). Pred raziskavo, 1,5 meseca po začetku in ob koncu so opravili preiskave črevesja.	Ugotoviti varnost dolgotrajnega uživanja ASA.	Vsi odmerki zdravila so povzročili znatno znižanje nivoja prostaglandinov. Prav tako so se po uživanju vseh treh odmerkov pojavile poškodbe prebavnega trakta.

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
Jeukendrup idr. (2000)	29 moških in 1 ženska, starih 33 ± 6 let.	3800 m plavanja, 185 km kolesarjenja in 42,2 km teka. Dva vprašalnika, in sicer pred in po tekmi. Vzorec krvi pred, takoj po tekmi ter 1, 2 in 16 ur po tekmi.	Ugotoviti pojavnost gastrointestinalnih težav med in po tekmi.	93 % udeležencev je poročalo o simptomih, 45 % udeležencev je poročalo o hudih simptomih, 7 % pa jih je zaradi težav odstopilo.
Küster idr. (2012)	3913 udeležencev.	Izpolnjevanje vprašalnika.	Ugotoviti, kakšna je povezava med uporabo NOA pred in med tekmo ter stranskimi učinki.	V skupini, ki je jemala NOA je bila pojavnost vseh vrst neželenih učinkov od 4- do 10-krat višja kot v kontrolni skupini. Incidenca simptomov je rasla z večanjem odmerkov. Najpogostejši neželeni učinki so bili gastrointestinalni krči, sledile pa so jim kardiovaskularne težave, ki so nastopile po tekmi.
Lipman (2017)	89 udeležencev, starih med 18 in 75 let, ki so se udeležili ultramaratonov leta 2015 in 2016.	Randomizirana, dvojno slepa s placebom kontrolirana raziskava med 80 kilometrsko preizkušnjo pete etape na »RacingThePlanet«. 47 % ibuprofen skupina in 53 % placebo skupina. Vsake 4 ure po začetku pete etape so preiskovanci v ibuprofen skupini prejeli 400 mg ibuprofena. Po končani etapi je bil odvzet vzorec krvi za analizo in izmerjena telesna masa.	Ugotoviti, ali ibuprofen vpliva na akutno poškodbo ledvic med dolgotrajnim naporom.	Osebe, ki so zaužile 1200 mg ibuprofena med tekmo, so imele več akutnih poškodb ledvic kot osebe, ki so jemale placebo. Pri osebah, ki so jemale ibuprofen, so bile poškodbe ledvic tudi obsežnejše.
McDermott idr. (2018)	40 kolesarjev, starih 52 ± 9 let, 34 moških in 6 žensk.	35 jih je dobilo 600 mg ibuprofena (18) ali placebo (17) pred začetkom vzdržljivostnega tekmovanja (kolesarjenje) v vročem okolju. Pred in med dirko je bil odvzet vzorec krvi.	Ugotoviti, kako vpliva vzdržljivostno kolesarjenje v vročem okolju na ledvice in neželene učinke ibuprofena na ledvice med naporom v vročem okolju.	Med placebo in ibuprofen skupino ni bilo večjih razlik v kateri koli spremenljivki.
Peters idr. (1999)	164 tekačev, 169 kolesarjev in 142 triatloncev.	Odgovarjanje na vprašalnik.	Namen študije je bil ugotoviti pogostost gastrointestinalnih težav povezanih z vadbo.	Tekači so imeli težave tako v spodnjem (71 %), kot tudi v zgornjem delu GIT. Pri 67 % kolesarjev so se pojavile težave v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta in pri 64 % v spodnjem. Triatlonci so imeli največ težav pri teku, in sicer v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta (54 %), v spodnjem pa 79 %. Pri kolesarjenju so se simptomi pojavili v zgornjem (54 %) in spodnjem delu (45 %).
Smith idr. (2016)	24 moških, starih $48 \pm 5,9$ let.	Dvojno slepa križna študija v 4 fazah: akutno zaužitje aspirina (81 mg), akutno zaužitje placeba, dolgotrajno uživanje ASA (81 mg na dan), dolgoročno uživanje placeba. Vsak	Oceniti vpliv akutnega in dolgoročnega uživanja ASA na hemostatske funkcije pred in po naporu.	Akutni odmerek je povzročil skrajšanje časa agregacije trombocitov. Vnos ASA ni vplival na koagulacijske in fibrinolitične faktorje. V primerjavi s placebom je akutni odmerek ASA

Avtorji in letnica	Preiskovanci	Merjeni parametri	Namen študije	Rezultati in ugotovitve
		udeleženeec je prestal vse štiri faze, tekom faz pa so izvajali trening z 18-minutnim naporom. Odvzem krvi in analiza hemostatskih funkcij tik pred in takoj po naporu.		signifikantno podaljšal zapiralni čas in se je pri dolgotrajnem uživanju še povečal. Opažena je bila manjša sprememba v temperaturi jedra pri akutni fazi uživanja ASA v primerjavi z dolgotrajno.
Stuempfle, Hoffman in Hew-Butler (2013)	10 moških in 5 žensk, tekačev.	Poročanje o simptomih po vsaki stopnji dirke. Prav tako so poročali o zaužitih količinah hrane, pijače in ostalih substanc.	Ugotoviti, ali je tekmovalna dieta povezana z gastrointestinalnimi težavami.	9 udeležencev je poročalo o simptomih, 89 % jih je občutilo slabost, 44 % krče, 44 % diarejo in 22 % jih je bruhalo.
Ter Steege, Van Der Palen in Kolkman (2008)	Osebe, ki so sodelovale na rekreativnem teku na 5,10, 21 in 42 km.	Pregled 1281 rešenih vprašalnikov.	Pojavnost, dejavniki tveganja in čas pojavnosti gastrointestinalnih težav med udeleženci tekaške preizkušnje.	Trije udeleženci so zaradi težav GIT odstopili, 45 % je imelo vsaj en simptom in 11 % jih je poročalo o hudih težavah GIT.
Van Wijck idr. (2012)	9 zdravih moških, ki se ukvarjajo s kolesarjenjem ali triatlonom, starih 27 ± 0.9 let	Štiri merjenja vseh udeležencev: 1.: Med in po kolesarjenju po zaužitju ibuprofena. 2.: Med in po kolesarjenju brez zaužitja ibuprofena. 3.: Med počitkom po zaužitju ibuprofena. 4.: Med počitkom brez zaužitja ibuprofena (400 mg ibuprofena so merjenci zaužili zvečer, en dan pred merjenjem in eno uro pred merjenjem).	Določiti učinke pred vadbo zaužitega ibuprofena na gastrointestinalni trakt.	Poškodbe gastrointestinalnega trakta so se pojavile tako po kolesarjenju, ko so udeleženci zaužili ibuprofen, kot ko ga niso, vendar so bile poškodbe obsežnejše po uživanju ibuprofena.
Wharam idr. (2006)	330 športnikov, 264 moških in 69 žensk.	Triatlon na Novi Zelandiji, 3,8 km plavanja, 180 km kolesarjenja in 42,2 km teka. Športniki so bili stehani pred in po tekmi. Odvzet jim je bil vzorec krvi za meritve koncentracije natrija, kalija, kreatinina in sečnine.	Ugotoviti, ali je uporaba NSAR faktor tveganja za nastanek hiponatremije in spremenjene ledvične funkcije med vzdržljivostno vadbo.	Med športniki, ki niso zaužili NSAR, pojava hiponatremije ni bilo. V NSAR skupini je od 100 športnikov šest imelo koncentracijo natrija manjšo od 135 mmol/l, nihče pa pod 130 mmol/l. Koncentracija natrija je bila v skupini NSAR znatno nižja kot med športniki, ki NSAR niso zaužili. Prav tako so bile v tej skupini povečane vrednosti kalija, sečnine in kreatinina.

5 RAZPRAVA

5.1 Uporaba neopioidnih analgetikov med športniki

NSAR so eno najbolj pogosto uporabljenih zdravil med atleti. Vsakodnevna uporaba NSAR pri splošni populaciji predstavlja 1–4 %. Pri vrhunskih atletih na olimpijskih igrah ali med tekmami turnirja svetovnega nogometnega prvenstva, ki ga organizira Federation Internationale de Football Association, pa poročajo o uporabi NSAR v kar 25–35 % (Paoloni, Milne, Orchard in Hamilton, 2009). Kot navajajo Wichardt idr. (2011), je bila incidenca jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil v njihovi raziskavi 30 %, enako tudi na Ironman triatlonu v Braziliji (Gorski, idr., 2011). Tudi Küster idr. (2013) poročajo o jemanju katerega predstavnika NOA pri skoraj polovici (49 %) preiskovancev, med tekači na Empire State maratonu pa jih je NOA uživalo kar 70 % (Joslin idr., 2013).

Med srednješolskimi igralci nogometa (Warner idr. 2002) jih je 75 % uporabilo NSAR v preteklih treh mesecih, 15 % jih je uporabljalo NSAR vsak dan. Največjo skrb predstavlja dejstvo, da se večina mladih igralcev pred tem ni posvetovala z odraslo osebo, prav tako se niso zavedali možnosti negativnih stranskih učinkov. Med olimpijskimi atleti so NSAR na drugem mestu po pogostosti uporabe, pred njimi so le vitamini. Poleg tega so bili NSAR pogosto uporabljeni neprimerno, bodisi v napačnih odmerkih bodisi hkrati z drugimi NSAR (Corrigan in Kazlauskas, 2003). Mahn idr. (2018) so ugotovili, da je na maratonu v Hannovru samo 18,7 % preiskovancev analgetike uživalo s priporočilom zdravnika in so za njih imeli recept, ostali pa so kupili analgetike v prosti prodaji brez posveta z zdravnikom. Podobno ugotavljajo Rudgard idr. (2019) v njihovi študiji, kjer je le 26 % športnikov NSAR uživalo po priporočilu zdravnika. Küster idr. (2013) pa poročajo o več kot polovici preiskovancev (54 %), ki so se NOA posluževali brez recepta.

Razlogi za uživanje nesteroidnih protivnetnih zdravil se med posamezniki razlikujejo, vemo pa, da med ekstremnimi napori pogosto pride do različnih skeletno-mišičnih poškodb, ki vodijo v nelagodje in bolečino tekmovalca. In temu primerno je bil glaven vzrok za uživanje neopioidnih analgetikov na dveh triatlonih v Braziliji preventivna preprečitev oziroma zdravljenje bolečine (Wichardt idr., 2011; Gorski, idr., 2011). Tudi Mahn idr. (2018) so ugotovili, da je bil glavni razlog jemanja NOA na maratonu v Hannovru preventiva pred bolečino v mišicah, in sicer pri skoraj 30 % preiskovancev. Temu so sledili razlogi, kot je kostna in sklepna bolečina, bolečina v nogah in rokah ter lajšanje glavobola. Warner in sodelavci (2002) so v raziskavi med nogometaši ugotovili, da jih 23,9 % uporablja ta zdravila za preprečitev bolečin, še preden se te sploh pojavijo. Podobno je 22,9 % tekmovalcev v vzdržljivostnih športnih zdravila uporabljalo za preprečitev bolečin med treningom in 24,0 % med tekmovanjem.

Analgetiki so v rabi v različnih športnih panogah. Kot so ugotovili Peters idr. (1999), je skoraj 40 % tekačev, 50 % kolesarjev in 35 % triatloncev med pripravami, počitkom ali tekmo zaužilo zdravila brez recepta ali druge pripravke v prosti prodaji. Pri podobni raziskavi so ugotovili incidenco uporabe NSAR pri 84,4 % triatloncev, 70,9 % tekačev in 52,5 % kolesarjev.

Najpogostejše uporabljen je bil ibuprofen, sledila pa mu je ASA (Rudgard idr., 2018). Pri atletih se je največji odstotek uporabe NOA pojavil pri športnikih v kombiniranih disciplinah. O uporabi protibolečinskih sredstev je poročalo veliko več športnikov v disciplinah moči in šprintov, kot atletov, ki tekmujejo na srednje ali dolge proge. V primerjavi z raziskavami v nogometu in triatlonih je bila pojavnost uživanja NSAR precej nižja. Znatno višja pa je bila uporaba analgetikov kot sta paracetamol in ASA (Tscholl idr., 2010). Na maratonu v Hannovru leta 2013 je bil najpogostejše uporabljen NSAR ibuprofen pri 36 % preiskovancev, sledila mu je ASA s 35 %, veliko pa se jih je posluževalo tudi paracetamola (pribl. 20 %) (Mahn idr., 2018).

Uporaba zdravil močno raste s starostjo in je najbolj izrazita pri uživanju NSAR, kjer je bilo med otroci 4 % uživalcev, med mladostniki jih je bilo 17 %, pri odraslih pa 24 %. Nekatere raziskave niso ugotovile razlik med moškim in ženskim spolom (Tscholl, Alonso, Dolle, Junge in Dvorak, 2010), niti med profesionalnimi športniki in niti med amaterji (Rudgard idr., 2018). Nasprotno pa je pred maratonom v Hannovru NOA zaužilo več žensk (21,5 %) kot moških (18,5%) (Mahn idr., 2018), enako tudi pred maratonom v Bonnu (61 % žensk, 42 % moških) (Küster idr. 2013). Cremeans-Smith (2018) navaja, da je strah pred bolečino večji pri ženskem spolu, kar bi lahko bil razlog za zgoraj navedene rezultate.

Ultra vzdržljivostni športi se v zadnjem obdobju hitro širijo, z eksponentno rastjo števila športnikov in dogodkov. Posledično ekstremna narava teh športov, v kombinaciji z večanjem števila športnikov, ustvarja potencial za povečanje preventivne uporabe analgetikov. Poleg ostalih neželenih učinkov neopioidnih analgetikov na skeletno-mišični sistem, lahko uživanje teh prepreči ali upočasni želene adaptacije na napor, zato mora biti v primeru uporabe ta kontrolirana in v skladu s predpisi o uživanju zdravil brez recepta (Martínez idr., 2017). Ob manjših poškodbah se športniki odločajo za samozdravljenje z analgetiki in protivnetnimi zdravili. Največjo grožnjo kredibilnosti tekmovalnega športa predstavlja preventivna raba zdravil in raba z namenom izboljšanja rezultatov (Mottram in Chester, 2018).

5.2 Vplivi na zmogljivost

Hudson idr. (2008) so ugotovili, da uživanje ASA ni izboljšalo zmogljivosti športnikov pri nobenem izmed vadbenih setov. Ponovitve dvigov so bile enake pri placebo skupini in skupini, ki je jemala ASA in so bile znatno manjše kot pri skupini, ki je uživala kofein. Uživanje aspirina je povečalo ocene zaznanega napora in indeks zaznane bolečine. Podobne ocene bolečine v placebo skupini in skupini, ki je jemala aspirin, navaja Cook (1997), ki pravi, da 20 mg ASA na kilogram telesne mase ne vpliva na indeks zaznavanja bolečine po trikratnem enominutnem kolesarjenju. 650 mg ASA kot premedikacija je imelo le malo učinka na rezultate treninga pri običajnih vztrajnostnih tekačih (Lisse idr., 1991). Toda potrebne so nadaljnje študije, da bi se ugotovilo, ali ASA morda vpliva na bolečino po treningu ter ali bi bili drugačni intervali odmerjanja bolj koristni.

Akutni odmerek paracetamola je udeležencem omogočil, da so v vročih razmerah kolesarili bistveno dlje časa. Kolesarjenje je spremljala nižja temperatura jedra, kože in telesa in

udeleženci so pri treningu občutili manjšo toplotno obremenitev. Te ugotovitve nakazujejo, da paracetamol morda lahko znižuje toplotno obremenitev pri treningih v vročih razmerah (Mauger idr., 2014). Garcin idr. (2005) so ugotovili, da imajo uživalci paracetamola nižjo stopnjo zaznanega napora pri hitrosti, ki ustreza laktatnemu pragu, kot neuživalci, kljub temu, da so se gibal s približno enako intenzivnostjo. To pomeni, da je paracetamol lahko vplival na ta zaznani odziv pri laktatnem pragu.

Povprečno izboljšanje potrebnega časa pri kronometru, ki so ga opazili ob jemanju paracetamola, znaša 2 % in je verjetno rezultat signifikantno zmanjšane padca v doseženi moči med srednjo sekcijo kronometra. Zmanjšani padec v doseženi moči ob zaužitju paracetamola se zgodi brez spremembe pri stopnji zaznane bolečine ali zaznanega napora pri spremembi pogojev. Torej zaužitje paracetamola pred treningom verjetno omogoča atletom, da trenirajo z višjo intenzivnostjo pri enaki stopnji zaznane bolečine in zaznanega napora. Pri skupini, ki je jemala paracetamol, sta bila poleg izboljšane časa in zvišane dosežene moči, opažena še višji srčni utrip in zvišanje v koncentraciji laktata v krvi. To je verjetno možno razložiti s tem, da je, kot posledica zvišane dosežene moči, dovod energije iz oksidativnih in neoksidativnih virov povečan (Mauger idr., 2009). Glavna nova ugotovitev raziskave, ki so jo izvedli Mauger idr. (2009) je, da se po zaužitju paracetamola izmerjen potreben čas preizkušnje skrajša, toda ob tem ni prisotno zmanjšanje stopnje doživetja bolečine ali zaznavanja napora. To je pomembna ugotovitev, saj potrjuje predhodno nepodprt predlog, da bi lahko paracetamol uporabljal kot ergogeno pomoč pri športu.

Analgetike, dostopne v prosti prodaji (brez recepta), kot sta paracetamol in ibuprofen, uporabljajo številni športniki za lajšanje zakasnjene mišične bolečine po naporu. Študija Priorja idr. (2012) je pokazala, da je paracetamol s podaljšanim sproščanjem učinkovit analgetik za ta namen. Paracetamol s podaljšanim sproščanjem v odmerku 1300 mg, ki se ga jemlje trikrat na dan, je pokazal enako olajšanje mišičnih bolečin po maratonu, kot ibuprofen v odmerku 400 mg, ki se ga jemlje trikrat na dan. Glede na dokazano učinkovitost v primerjavi s placebom v tej študiji in primerljivo učinkovitostjo z ibuprofenom v podobni študiji maratona, ugotavljamo, da paracetamol s podaljšanim sproščanjem zagotavlja učinkovito alternativo ibuprofenu, za obravnavo mišičnih bolečin in neugodja pri tekačih. To je pomembno zlasti za tiste, ki jih med in po maratonu pestijo gastrointestinalne težave ali ga zaradi tega celo ne prenašajo (Lavins idr., 2004).

Kot so ugotovili v več raziskavah, je akutni učinek paracetamola na zmogljivost športnika pozitiven. Mauger idr. (2010) so ugotovili, da paracetamol poveča zmogljivost na kolesarskem časovnem preizkusu in med vadbo v vročini (Mauger idr. 2014). Športniki, ki so zaužili akutni odmerek paracetamola so lahko izvedli večje število ponovitev šprintov (Foster idr. 2014) in več ponovitev maksimalnih kontrakcij (Morgan idr., 2018). V nobeni od navedenih raziskav se zmogljivost športnika ni povečala na račun zmanjšane zaznavanja bolečine ali napora. V nasprotju s paracetamolom, za ASA v nobeni raziskavi ni bilo ugotovljene izboljšane zmogljivosti po akutnem odmerku. Lisse idr. (1991) so ugotovili, da odmerek ASA ne vpliva na rezultat časovne preizkušnje v teku, druga raziskava pa je pokazala, da ASA ne vpliva na

rezultat testa s postopnim obremenjevanjem na kolesu (Roi idr., 1994). S tem smo prvo hipotezo delno potrdili, ugotovili smo namreč, da akutno zaužitje paracetamola poveča zmogljivost med naporom, medtem ko ASA ni imela vpliva na zmogljivost. Ovrgli smo drugo hipotezo, saj do povečanja zmogljivosti ni prišlo zaradi zmanjšane zaznavanja bolečine ali napora med vadbo.

5.3 Stranski učinki

Učinki akutnega uživanja paracetamola so lahko tudi negativni, in sicer so Trappe idr. (2002) ugotovili, da zaužitje paracetamola ali ibuprofena zmanjša sintezo beljakovin po vzdržljivostni vadbi, kar je sicer zelena adaptacija mišice na vadbo. Po zaužitju selektivnih zaviralcev COX-2 se sinteza beljakovin ni spremenila (Burd idr., 2009), prav tako ni bilo sprememb v aktivnosti satelitskih celic (Paulsen idr., 2010). Nasprotno pa ugotavljajo Mackey idr. (2007), katerih rezultati nakazujejo, da zaužitje NSAR zmanjšuje povečanje števila satelitskih celic, ki jih sproži trening, to pa podpira vlogo ciklooksigenazne poti pri aktivnosti satelitskih celic. Rezultati raziskave o sintezi beljakovin v skeletnih mišicah kažejo, da ob dolgotrajnejšem jemanju dnevni odmerki paracetamola in ibuprofena zavirajo sintezo beljakovin v skeletnih mišicah po ekscentrični vadbi (Trappe idr., 2002). V omenjeni raziskavi poudarjajo, da lahko uživanje paracetamola in ibuprofena prepreči hipertrofijo tudi pri drugih oblikah treninga (npr. vzdržljivostni). Kot je ugotovil Almekinders (1999), lahko NSAR zavirajo regeneracijo mišičnih mikropoškodb, ki so pri atletiki najpogostejša poškodba. D'Lugos idr. (2018) so ugotovili, da se ob akutnem zaužitju ibuprofena zmanjšajo translacijski signali, kot odziv na vzdržljivostno vadbo, isti učinek navajajo Markworth idr. (2014) ob zaužitju paracetamola. Dolgoročni učinki visokih dnevnih odmerkov NSAR v prosti prodaji se poleg neželenih učinkov, ki so opisani v nadaljevanju, najpogosteje kažejo kot zmanjšana hipertrofija po vadbi proti upor in v manjši moči (Krentz idr., 2008; Lilja, 2018). Ista raziskava pravi, da pri nizkih odmerkih dolgoročnega jemanja analgetikov ni prišlo do sprememb v ključnih parametrih, pomembnih za povečanje zmogljivosti (hipertrofija, mišična moč). Ker sta rast satelitskih celic in hipertrofija po vadbi željena učinka, uživanje NOA pa ju zavira, lahko s tem potrdimo tretjo hipotezo.

NSAR se predpisujejo bodisi kot protibolečinska zdravila bodisi zaradi njihovega protivnetnega delovanja. Še vedno so v teku razprave o temu, ali je vnetje, ki je posledica poškodbe, nujno za ustrezno regeneracijo in popravilo tkiv. Takoj po poškodbi mišice, vezi ali tetive začnejo v smeri mesta poškodbe dotekati vnetne celice, ki odstranjujejo odpadne elemente in vzpostavijo delovanje citokinov in ostalih rastnih faktorjev. To vodi do sprožitve zaporedja dogodkov, ki omogočajo začetek tvorjenja funkcionalnega tkiva. Glede na to, da je vsaka posamezna faza odvisna od predhodne, bi zaviranje vnetja teoretično lahko zakasnilo mišično regeneracijo (Stovitz in Johnson, 2003). S tega vidika bi bil paracetamol primernejši analgetik za lajšanje bolečine po naporu, saj ne deluje protivnetno.

Učinkovitost delovanja analgetikov tipa NSAR pri mišično-skeletnih poškodbah ni bistveno večja kot pri paracetamolu, njihov profil pa kaže višje tveganje, saj stranski učinki vključujejo poslabšanje simptomov astme, gastrointestinalne in ledvične težave, visok krvni tlak in druge kardio-vaskularne bolezni. Delovne skupine, ki preučujejo obvladovanje bolečine na podlagi z

dokazi podprte medicine, priporočajo uporabo paracetamola, kot zdravila prve izbire pri akutni in kronični mišično-skeletni bolečini (Paoloni idr., 2009). Nedavno obširno poročanje o neugodnih učinkih, povezanih s protivnetnimi zdravili, predvsem neselektivnih inhibitorjev COX-1 (ibuprofen, naproksen), v kombinaciji z izboljšanim razumevanjem patofiziologije poškodb mehkega tkiva, je povzročilo dvome v uporabo NSAR v športni medicini. Možno je, da so bile v preteklosti stopnje uporabe NSAR dejansko previsoke, vendar pa so potencialno koristni v številnih običajnih razpletih v športni medicini.

Kot navajata Štabuc in Žnidaršič (2011), so dispepsija, bolečine v trebuhu in zgaga najpogostejši neželeni učinki zaradi jemanja NSAR in se pojavijo pri kar 40 % ljudi, ki uživajo NSAR. Van Wijck idr. (2012) so ugotovili, da uživanje ibuprofena pred vadbo poveča obseg GIT poškodb, povzročenih z vadbo. Črevesne poškodbe, ki so se pojavile pri preiskovancih njihove študije po kolesarjenju, so bile znatno večje, ko so zaužili 400 mg ibuprofena, kot po kolesarjenju brez zaužitja ibuprofena. Kolesarji so bili deležni več težav v zgornjem delu GIT in manj v spodnjem delu, nasprotno od tekačev na dolge proge, kjer se je več simptomov pojavilo v spodnjem delu prebavnega trakta (črevesje). Z rezultati triatloncev so omenjeno potrdili (Peters idr., 1999). Prebavni simptomi se pogosto pojavijo v več športih, še posebej pa pri tistih, ki temeljijo na vzdržljivosti. V izčrpavajočih vzdržljivostnih tekmah je imelo prebavne simptome od 30 do 70 % tekmovalcev (Brouns in Beckers, 1993; Peters idr., 1999), med triatlonci, ki tekmujejo na ultra-dolgih razdaljah in pod zahtevnimi pogoji pa je o prebavnih težavah poročalo kar 93 % tekmovalcev (Jeukendrup idr., 2000). Spletna raziskava na 1281-ih športnikih pa je pokazala 45 % prisotnost vsaj enega od gastrointestinalnih simptomov (Ter Steege idr., 2008). O slabosti, bruhanju, želodčnih krčih in driski poroča od 37 do 89 % tekačev, ki se udeležujejo tekov, dolgih med 67 in 161 kilometri, izguba krvi skozi blato, kar kaže na krvavitve prebavil, pa se je pojavila pri 85 % udeležencev 161 kilometrov dolgega ultramaratona (Baska idr., 1990). V skupini ultramaratoncev je imelo 9 od 15 tekačev prebavne težave, med katere so spadale slabost, želodčni krči, driska in bruhanje (Stuempfle idr., 2013).

Prebavni simptomi niso le neprijetni, ampak lahko vplivajo tudi na uspešnost in imajo v nekaterih hujših primerih celo dolgoročne zdravstvene posledice. V eni od raziskav je 43 % triatloncev poročalo o resnih prebavnih težavah, 7 % pa jih je zaradi tega prekinilo tekmovanje (Jeukendrup idr., 2000). V dveh 161 kilometrov dolgih ultramaratonih sta bila slabost in bruhanje glavna razloga za odstop pri tistih, ki teka niso dokončali, prav tako sta bila drugi najpogostejši težavi, ki sta vplivala na uspešnost tistih, ki so dirko končali (Hoffman in Fogard, 2011). Uporaba NSAR je povezana s tri- do petkratnim povečanim tveganjem za zaplete zgornjega prebavnega trakta, krvavitve sluznice ali perforacijo (Gabriel, Jaakkimainen, in Bombardier, 1991). V raziskavi, ki so jo izvedli med maratonom v Chicagu, so ugotovili, da lahko zaužitje ibuprofena (vendar ne aspirina) med dolgotrajno vadbo poveča prebavno prepustnost, kar poslabša prebavne simptome (Smetanka idr., 1999). Van Wijck idr. (2012) so nedavno prikazali, da ibuprofen poslabša poškodbe tankega črevesja, ki jih povzroči gibanje, prav tako pa oteži delovanje črevesne pregrade. Na koncu so povzeli, da je zaužitje nesteroidnih protivnetnih zdravil s strani športnikov škodljivo in bi moralo biti odsvetovano pri tistih, ki imajo redne in ponavljajoče se težave prebavnega trakta. To jasno kaže, kako velik vpliv imajo

lahko prebavne težave na tekmovalno uspešnost, s čimer lahko potrdimo tretjo zastavljeno hipotezo.

Kot navajajo Štabuc idr. (2015), lahko NSAR povzročijo zvišan krvni tlak, srčno popuščanje, tromboze, srčni infarkt in možgansko kap. Amer, Bead, Bathon, Blumenthal, in Edwards (2010) pravijo, da je 20 % hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja posledica jemanja NSAR, medtem ko je metaanaliza pokazala, da naproksen ne poveča neželenih učinkov na srčno-žilni sistem (Kearney idr., 2006). Bartolucci in Howard (2006) sta v metaanalizi 138 študij ugotovila, da visoki odmerki ibuprofena povečajo tveganje za srčno-žilne zaplete v primerjavi z naproksenom v terapevtskih odmerkih, kar potrjuje ugotovitve prejšnje navedene študije. Do nenadne srčne smrti lahko pride zaradi srčne hipertrofije ali ateroskleroze koronarnih žil. Tveganje za srčno smrt se pri maratonicah poveča iz 0,7:100.000 na 2:100.000, glavni razlog pa je odtrganje aterosklerotičnega plaka od stene koronarnih žil, kot posledica ekstremnega napora. Maraton torej predstavlja določeno vrsto tveganja za kardiovaskularne zaplete, zato Siegel in Noakes (2019) priporočata zaužitje aspirina pred maratonom, vendar ta ne sme biti zaužit v kombinaciji z NSAR, saj bi to zmanjšalo učinek redčenja krvi aspirina. Temu nasprotujejo Küster idr. (2013), ki so ugotovili, da ASA poveča kardiovaskularne motnje in zato ne priporočajo uživanja ASA pred tekmo.

Raziskava kaže, da NSAR lahko povzroči hiponatriemijo med vzdržljivostno aktivnostjo. Znižana koncentracija natrija se je pojavila predvsem pri ženskem spolu, nižji telesni masi in ob uživanju NSAR. Druga pomembna ugotovitev raziskave je, da NSAR vplivajo na ledvično funkcijo med vzdržljivostno preizkušnjo. Koncentracije kalija, sečnine in kreatinina v plazmi so bile znatno povišane ob uporabi NSAR, kar vpliva na spremembo ledvične funkcije po končanem maratonu (Wharam, idr., 2006). NSAR lahko torej poslabšajo delovanje ledvic, kar lahko vodi do povišanja krvnega tlaka in edemov, poveča pa lahko tudi nevarnost za srčno-žilne zaplete. Alarmanne podatke navajajo Küster idr. (2013), ki so ugotovili, da 93 % preiskovancev ni ozaveščenih o stranskih učinkih NSA, ki nastanejo kot posledica napora. Podobno navajajo tudi Rudgard idr. (2019), kjer se je le polovica športnikov zavedala možnosti neželenih učinkov na GIT in ledvice.

Čeprav je več raziskav prikazalo ergogene učinke paracetamola, ne smemo pozabiti, da je bilo uživanje analgetikov pred vadbo povezano z resnimi škodljivimi učinki (Van Wijck idr., 2012). Res je sicer, da se je to pojavilo pogosteje pri NSAR, kot pri ibuprofenu. Zaradi tega ne priporočamo uporabe analgetikov za ergogeno izvedbo, saj lahko ti prikrijejo poškodbe, povzročijo prebavne težave in lahko vplivajo na mehanizem uravnavanja telesne temperature (Mauger idr., 2014). Zdravila in prehranski dodatki imajo na atlete številne raznolike vplive. Zdravniki, ki skrbijo za atlete, morajo biti seznanjeni z zdravili, ki jih atleti jemljejo, da bi lahko predvideli morebitne interakcije z drugimi zdravili in vpliv na zmogljivost, treninge in okolje. Dopustiti je potrebno tudi možnost, da bi se atleti želeli okoristiti s prednostjo pri svojih dosežkih, ki bi jo dosegli z uporabo različnih prehranskih dopolnil in sredstev, ki povečujejo telesno zmogljivost (Ciocca, 2005).

6 ZAKLJUČEK

Uporaba neopioidnih analgetikov je v športu zelo pogosta, kljub nepopolni ozaveščenosti o njihovih učinkih. Zaradi tega prihaja do velike incidence neželenih učinkov, ki lahko vplivajo na rezultat in zmogljivost športnika. Velik problem se pojavlja zaradi odločanja za samozdravljenje brez predhodnega posveta s specialistom. Športniki se velikokrat poslužujejo večjega odmerka od priporočenega, kar lahko vodi v resne poškodbe organizma. Tveganje za poškodbe povečuje tudi uživanje več neopioidnih analgetikov hkrati. Največ poškodb se pojavlja na gastrointestinalnem traktu, sledijo pa jim ledvične in kardiovaskularne težave. Dolgoročno uživanje neopioidnih analgetikov lahko zavira hipertrofijo in zmanjša sintezo beljakovin v skeletnih mišicah, kar je za športnike nasprotno od želenega učinka vadbe.

S pregledom študij smo ugotovili, da je paracetamol najučinkovitejši pri povečanju zmogljivosti, najmanj pa ASA. Prav tako je paracetamol z vidika kardiovaskularnih zapletov in poškodb mehkega tkiva najvarnejša izbira za športnike.

Športnikom svetujemo, da se pred uživanjem neopioidnih analgetikov seznanijo z možnimi stranskimi učinki zdravil in se držijo odmerkov navedenih v navodilih za uporabo. O uporabi protibolečinskih sredstev naj seznanijo športnega zdravnika, predvsem če opazijo pojav neželenih učinkov.

7 VIRI

- Almekinders, L. C. (1999). Anti-inflammatory treatment of muscular injuries in sport. *Sports medicine*, 28(6), 383–388.
- Amer, M., Bead, V. R., Bathon, J., Blumenthal, R. S. in Edwards, D. N. (2010). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiology in review*, 18(4), 204–212.
- Andrzejewski, W., Kassolik, K., Brzozowski, M. in Cymer, K. (2010). The influence of age and physical activity on the pressure sensitivity of soft tissues of the musculoskeletal system. *Journal of bodywork and movement therapies*, 14(4), 382–390.
- Bartolucci, A. A. in Howard, G. (2006). Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *The american journal of cardiology*, 98(6), 746–750.
- Banović, A., Pisk, N., Rijavec, N. in Gjerek, J. (2016). Uporaba protibolečinskih zdravil, ki so dostopna brez recepta v lekarni, med odraslo populacijo v Sloveniji. *Farmacevtski vestnik*, 67(5), 340–348.
- Baska, R. S., Moses, F. M., Graeber, G. in Kearney, G. (1990). Gastrointestinal bleeding during an ultramarathon. *Digestive diseases and sciences*, 35(2), 276–279.
- Bement, M. K. H. in Sluka, K. A. (2016). Exercise-induced hypoalgesia: an evidence-based review. V K. A. Sluka (ur.) *Mechanisms and management of pain for the physical therapists* (str. 140). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Brouns, F. in Beckers, E. (1993). Is the gut an athletic organ?. *Sports medicine*, 15(4), 242–257.
- Burd, N. A., Dickinson, J. M., LeMoine, J. K., Carroll, C. C., Sullivan, B. E., Haus, J. M., ... Trappe, T. A. (2009). Effect of a cyclooxygenase-2 inhibitor on postexercise muscle protein synthesis in humans. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 298(2), E354–E361.
- Cardinale, D. A., Lilja, M., Mandić, M., Gustafsson, T., Larsen, F. J. in Lundberg, T. R. (2017). Resistance training with co-ingestion of anti-inflammatory drugs attenuates mitochondrial function. *Frontiers in physiology*, 8.
- Cavanagh, L., Brennan, D. K., Allen, T., Henley, C., Ivins, D., Sanders, K., ... Ference, J. (2010). The effect of naproxen on physical performance. *Medicine & science in sports & exercise*, 42(5), 720–721.
- Centralna baza zdravil. (2017). *Povzetek glavnih značilnosti zdravila*. Pridobljeno 20. 8. 2019 s [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ADADE01C99CA6F01C12581FC0004FE7F/\\$File/s-019485.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ADADE01C99CA6F01C12581FC0004FE7F/$File/s-019485.pdf).

- Centralna baza zdravil. (2019). *Povzetek glavnih značilnosti zdravila*. Pridobljeno 20. 8. 2019 s [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4BF5B965C86A4DA6C12579EC001FFE0B/\\$File/s-022031.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4BF5B965C86A4DA6C12579EC001FFE0B/$File/s-022031.pdf).
- Ciocca, M. (2005). Medication and supplement use by athletes. *Clinics in sports medicine*, 24(3), 719–738.
- Cook, D. B., O'Connor, P. J., Eubanks, S. A., Smith, J. C. in Lee, M. I. N. G. (1997). Naturally occurring muscle pain during exercise: assessment and experimental evidence. *Medicine and science in sports and exercise*, 29(8), 999–1012.
- Corrigan, B. in Kazlauskas, R. (2003). Medication use in athletes selected for doping control at the Sydney Olympics (2000). *Clinical journal of sport medicine*, 13(1), 33–40.
- Cremeans-Smith, J. K. (2018). Fear of pain and the frequency with which healthy individuals engage in physical activity. *International journal of sport and exercise psychology*, 16(3), 300–312.
- Cryer, B. in Feldman, M. (1999). Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*, 117(1), 17–25.
- Da Silva, E., Pinto, R. S., Cadore, E. L. in Krueel, L. F. (2015). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and endurance during running in male long-distance runners. *Journal of athletic training*, 50(3), 295–302.
- D'Lugos, A. C., Patel, S. H., Ormsby, J. C., Curtis, D. P., Fry, C. S., Carroll, C. C. in Dickinson, J. M. (2018). Prior acetaminophen consumption impacts the early adaptive cellular response of human skeletal muscle to resistance exercise. *Journal of applied physiology*, 124(4), 1012–1024.
- Dolinar, T. in Mrhar, A. (2005). Paracetamol–učinkovito in varno zdravilo. *Farmacevtski vestnik*, 56(4), 229–240. Pridobljeno s <http://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:DOC-IZ8XQ5B4/5a5527d4-8ff5-4669-b9ff-0849f1e8ada2/PDF>.
- Donnelly, A. E., Maughan, R. J. in Whiting, P. H. (1990). Effects of ibuprofen on exercise-induced muscle soreness and indices of muscle damage. *British journal of sports medicine*, 24(3), 191–195.
- Farkouh, M. E. in Greenberg, B. P. (2009). An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The american journal of cardiology*, 103(9), 1227–1237.
- Foster, J., Taylor, L., Christmas, B. C., Watkins, S. L. in Mauger, A. R. (2014). The influence of acetaminophen on repeated sprint cycling performance. *European journal of applied physiology*, 114(1), 41–48.
- Gabriel, S. E., Jaakkimainen, L. in Bombardier, C. (1991). Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 115(10), 787–796.

- Garcin, M., Mille-Hamard, L., Billat, V., Humbert, L. in Lhermitte, M. (2005). Influence of acetaminophen consumption on perceived exertion at the lactate concentration threshold. *Perceptual and motor skills*, 101(3), 675–683.
- Gladson, B. (2006). *Pharmacology for physical therapists* (1st ed.). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Gorski, T., Cadore, E. L., Pinto, S. S., da Silva, E. M., Correa, C. S., Beltrami, F. G. in Kruel, L. M. (2011). Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use. *British journal of sports medicine*, 45(2), 85–90.
- Guyton, A. C. in Hall, J. E. (2006). *Textbook of medical physiology* (11th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Harle, C. A., Danielson, E. C., Derman, W., Stuart, M., Dvorak, J., Smith, L. in Hainline, B. (2018). Analgesic management of pain in elite athletes: a systematic review. *Clinical journal of sport medicine*, 28(5), 417–426. Pridobljeno s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30156573>.
- Hoffman, M. D. in Fogard, K. (2011). Factors related to successful completion of a 161-km ultramarathon. *International journal of sports physiology and performance*, 6(1), 25–37.
- Holgado, D., Hopker, J., Sanabria, D., in Zabala, M. (2018). Analgesics and sport performance: beyond the pain-modulating effects. *Physical medicine & rehabilitation*, 10(1), 72–82. Pridobljeno s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782695>.
- Hudson, G. M., Green, J. M., Bishop, P. A. in Richardson, M. T. (2008). Effects of caffeine and aspirin on light resistance training performance, perceived exertion, and pain perception. *The journal of strength & conditioning research*, 22(6), 1950–1957.
- International Association for the Study of Pain (b.d.). *IASP terminology*. Pridobljeno 15.2.2019 s <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain>.
- Jeukendrup, A. E., Vet-Joop, K., Sturk, A., Stegen, J. H. J. C., Senden, J., Saris, W. H. M. in Wagenmakers, A. J. M. (2000). Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clinical science*, 98(1), 47–55.
- Joslin, J., Lloyd, J. B., Kotlyar, T. in Wojcik, S. M. (2013). NSAID and other analgesic use by endurance runners during training, competition and recovery. *South african journal of sports medicine*, 25(4), 101–104.
- Jošt, M. (2012). Neželeni učinki analgetikov in prilagajanje protibolečinskega zdravljenja. *Farmacevtski vestnik*, 63(1), 33–3. Pridobljeno s <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:doc-KEV5YRRB/5b14b15f-2a6c-4715-9876-7583baa22f43/PDF>.
- Kearney, P. M., Baigent, C., Godwin, J., Halls, H., Emberson, J. R. in Patrono, C. (2006). Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *British medical journal*, 332(7553), 1302–1308.

- Kerec Kos, M. (2012). Zdravila za zdravljenje bolečine. *Farmacevtski vestnik*, 1(63), 6–9. Pridobljeno s http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/fv_1_2012.pdf.
- Krentz, J. R., Quest, B., Farthing, J. P., Quest, D. W. in Chilibeck, P. D. (2008). The effects of ibuprofen on muscle hypertrophy, strength, and soreness during resistance training. *Applied physiology, nutrition and metabolism*, 33(3), 470–475.
- Küster, M., Renner, B., Oppel, P., Niederweis, U., in Brune, K. (2013). Consumption of analgesics before a marathon and the incidence of cardiovascular, gastrointestinal and renal problems: a cohort study. *British medical journal open*, 3(4). Pridobljeno s <https://bmjopen.bmj.com/content/3/4/e002090.long>.
- Lavins, B. J., Nick, J., Cooper, K., Quigley, C., Silber, S. A. in Bowen, D. L. (2004). Acetaminophen extended release versus ibuprofen in treating post-marathon muscle soreness. *Journal of athletic training*, 39(2), 115.
- Lilja, M., Mandić, M., Apró, W., Melin, M., Olsson, K., Rosenborg, S., ... Lundberg, T. R. (2018). High doses of anti-inflammatory drugs compromise muscle strength and hypertrophic adaptations to resistance training in young adults. *Acta physiologica*, 222(2), 12948.
- Lipman, G. S., Shea, K., Christensen, M., Phillips, C., Burns, P., Higbee, R., ... Krabak, B. J. (2017). Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. *Emergency medicine journal* 34(10), 637–642.
- Lisse, J. R., MacDonald, K., Thurmond-Anderle, M. E. in Fuchs, J. J. (1991). A double-blind, placebo-controlled study of acetylsalicylic acid (ASA) in trained runners. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 31(4), 561–564.
- Lundberg, T. R., in Howatson, G. (2018). Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: Implications for exercise performance and training adaptations. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 28(11), 2252–2262.
- Mackey, A. L., Kjaer, M., Dandanell, S., Mikkelsen, K. H., Holm, L., Døssing, S., ... Langberg, H. (2007). The influence of anti-inflammatory medication on exercise-induced myogenic precursor cell responses in humans. *Journal of applied physiology*, 103(2), 425–431.
- Madjar, B. (2012). *Pravilna in varna uporaba protibolečinskih zdravil*. Gradivo za magistre farmacije. Pridobljeno 15.7.2019 s http://www.lek-zbor.si/portals/0/dokumenti-o-zbornici/analgetiki_ask_madjar_2012.pdf
- Mahn, A., Floricke, F., Sieg, L., Gerdes, A., Weber-Spickschen, S., Weber, C., Kerling A. in Hanke, A. (2018). Consumption of analgesics before a marathon and effects on incidence of adverse events: the hannover marathon study. *Interantional journal of advanced research*, 6 (1). 1430–1441.
- Markworth, J. F., Vella, L. D., Figueiredo, V. C. in Cameron-Smith, D. (2014). Ibuprofen treatment blunts early translational signaling responses in human skeletal muscle following resistance exercise. *Journal of applied physiology*, 117(1), 20–28.

- Martínez, S., Aguiló, A., Moreno, C., Lozano, L., in Tauler, P. (2017). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among participants in a mountain ultramarathon event. *Sports*, 5(1), 11. Pridobljeno s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969007/>.
- Mauger, A. R., Jones, A. M., in Williams, C. A. (2009). Influence of acetaminophen on performance during time trial cycling. *Journal of applied physiology*, 108(1), 98–104.
- Mauger, A. R., Taylor, L., Harding, C., Wright, B., Foster, J. in Castle, P. C. (2014). Acute acetaminophen (paracetamol) ingestion improves time to exhaustion during exercise in the heat. *Experimental physiology*, 99(1), 164–171.
- McDermott, B. P., Smith, C. R., Butts, C. L., Caldwell, A. R., Lee, E. C., Vingren, J. L., ... Armstrong, L. E. (2018). Renal stress and kidney injury biomarkers in response to endurance cycling in the heat with and without ibuprofen. *Journal of science and medicine in sport*, 21(12), 1180–1184.
- Morgan, P. T., Bowtell, J. L., Vanhatalo, A., Jones, A. M. in Bailey, S. J. (2018). Acute acetaminophen ingestion improves performance and muscle activation during maximal intermittent knee extensor exercise. *European journal of applied physiology*, 118(3), 595–605.
- Mottram, D. R. in Chester, N. (ur.). (2018). *Drugs in sport* (7th ed.). London: Routledge.
- Pavšar, H., Pustoslemšek, P., in Hohler, A. (2016). *Zdravila in bolečina: o pravilni in varni uporabi zdravil*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Dumke, C. L., Oley, K., McAnulty, S. R., Davis, J. M., ... Morrow, J. D. (2006). Ibuprofen use, endotoxemia, inflammation, and plasma cytokines during ultramarathon competition. *Brain, behavior, and immunity*, 20(6), 578–584.
- Obran, S. (2000). Ocenjevanje in merjenje akutne pooperativne bolečine. *Obzornik zdravstvene nege*, 34(5), 215–220.
- Paoloni, J. A., Milne, C., Orchard, J., in Hamilton, B. (2009). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use. *British journal of sports medicine*, 43(11), 863–865.
- Paulsen, G., Egner, I. M., Drange, M., Langberg, H., Benestad, H. B., Fjeld, J. G., ... Raastad, T. (2010). A COX-2 inhibitor reduces muscle soreness, but does not influence recovery and adaptation after eccentric exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 20(1), e195–e207.
- Peters, H. P. F., Bos, M., Seebregts, L., Akkermans, L. M. A., van Berge Henegouwen, G. P., Bol, E., ... De Vries, W. R. (1999). Gastrointestinal symptoms in long-distance runners, cyclists, and triathletes: prevalence, medication, and etiology. *The american journal of gastroenterology*, 94(6), 1570–1581.
- Pisk, N. (ur.). (2011). *Samozdravljenje: priročnik za bolnike*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo.

- Prior, M. J., Lavins, B. J. in Cooper, K. (2012). A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen extended release for treatment of post-marathon muscle soreness. *The Clinical journal of pain*, 28(3), 204–210.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M. in Moore, P. K. (2007). *Pharmacology* (5th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Ravnikar, A. in Lindič, J. (2007). Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in ledvice. *Medicinski razgledi*, 46(4), 37–345. Pridobljeno s <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:DOC-PL7ZKRVH/0f12197d-d6da-4d96-acd0-aff582e65dc2/PDF>.
- Roi, G. S., Garagiola, U., Verza, P., Spadari, G., Radice, D., Zecca, L. in Cerretelli, P. (1994). Aspirin does not affect exercise performance. *International journal of sports medicine*, 15(05), 224–227.
- Rudgard, W. E., Hirsch, C. A. in Cox, A. R. (2019). Amateur endurance athletes' use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a cross-sectional survey. *The international journal of pharmacy practice*, 27(1), 105–107.
- Siegel, A. J. in Noakes, T. D. (2019). Aspirin to prevent sudden cardiac death in athletes with high coronary artery calcium scores. *The american journal of medicine*, 132(2), 138–141.
- Skok, P. (2003) Zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili –pregled gastroenterologa. V *zbornik predavanj in praktikum / 14. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo, Maribor, 16-17. maj 2003* (str. 217–228). Maribor: Splošna bolnišnica.
- Smetanka, R. D., Lambert, C. P., Murray, R., Eddy, D., Horn, M. in Gisolfi, C. V. (1999). Intestinal permeability in runners in the 1996 Chicago marathon. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 9(4), 426–433.
- Smith, D. L., Horn, G. P., Woods, J., Ploutz-Snyder, R. in Fernhall, B. (2016). Effect of aspirin supplementation on hemostatic responses in firefighters aged 40 to 60 years. *The american journal of cardiology*, 118(2), 275–280.
- Stovitz, S. D. in Johnson, R. J. (2003). NSAIDs and musculoskeletal treatment: what is the clinical evidence?. *The physician and sportsmedicine*, 31(1), 35–52.
- Stuempfle, K. J., Hoffman, M. D. in Hew-Butler, T. (2013). Association of gastrointestinal distress in ultramarathoners with race diet. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 23(2), 103–109.
- Šarc, L. in Jamšek, M. (2009). Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki. *Medicinski razgledi*, 48(1/2), 59–64. Pridobljeno s <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:DOC-IEN4TPIW/b57428d6-8d27-40dd-87c7-299e58b4259c/PDF>.
- Štabuc, B., Tepeš, B., Skok, P., Vujasinović, M., Blinc, A., Čerček, M., ... Markovič, S. (2015). Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Slovenian medical journal*, 84(1), 3-15.

- Štabuc, B. in Žnidaršič, M., (2011). Neželeni učinki protivnetnih zdravil in salicilne kisline na prebavila. V Z. Klemenc-Ketiš in A. Stepanovič (ur.), *zbornik predavanj / XIII Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 21.-22. oktober 2011* (str. 107-112). Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine.
- Ter Steege, R. W., Van Der Palen, J. in Kolkman, J. J. (2008). Prevalence of gastrointestinal complaints in runners competing in a long-distance run: an internet-based observational study in 1281 subjects. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 43(12), 1477–1482.
- Toni, J. (2012). Patofiziološki vidiki bolečine. *Farmacevtski vestnik*, 63(1), 3–5. Pridobljeno s http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/fv_1_2012.pdf.
- Trappe, T. A., White, F., Lambert, C. P., Cesar, D., Hellerstein, M. in Evans, W. J. (2002). Effect of ibuprofen and acetaminophen on postexercise muscle protein synthesis. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 282(3), E551–E556.
- Tscholl, P., Alonso, J. M., Dollé, G., Junge, A. in Dvorak, J. (2010). The use of drugs and nutritional supplements in top-level track and field athletes. *The american journal of sports medicine*, 38(1), 133–140.
- Tscholl, P., Junge, A. in Dvorak, J. (2008). The use of medication and nutritional supplements during FIFA World Cups 2002 and 2006. *British journal of sports medicine*, 42(9), 725–730.
- Van Wijck, K., Lenaerts, K., Van Bijnen, A. A., Boonen, B., Van Loon, L. J., Dejong, C. H. in Buurman, W. A. (2012). Aggravation of exercise-induced intestinal injury by Ibuprofen in athletes. *Medicine & science in sports & exercise*, 44(12), 2257–2262.
- Walker, R. in Edwards, C. (ur). (2003). *Clinical pharmacy and theurapeutics*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Warner, D. C., Schnepf, G., Barrett, M. S., Dian, D. in Swigonski, N. L. (2002). Prevalence, attitudes, and behaviors related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in student athletes. *Journal of adolescent health*, 30(3), 150–153.
- Wharam, P. C., Speedy, D. B., Noakes, T. D., Thompson, J. M., Reid, S. A. in Holtzhausen, L. M. (2006). NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Medicine and science in sports and exercise*, 38(4), 618–622.
- Wichardt, E., Mattsson, C. M., Ekblom, B. in Henriksson-Larsén, K. (2011). Rhabdomyolysis/myoglobinemia and NSAID during 48 h ultra-endurance exercise (adventure racing). *European journal of applied physiology*, 111(7), 1541–1544.
- Zakon o zdravilih*. (2014). Uradni list. RS, št. 17/14. Pridobljeno s <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO6295>.